



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine

Haziran 2019 Cilt: 5 Sayı: 2 [www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)

Bölüm Editörü: Cüneyt Türkmen  
Y-90 ile İşaretli Mikroküre Tedavisi

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars



### İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Gamze Çapa Kaya  
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Editör / Editor

Zeynep Burak  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### Yardımcı Editör / Associate Editor

Tamer Özülker  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Editöryal Kurul / Editorial Board

Elvan Sayit Bilgi  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Murat Fani Bozkurt  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tevfik Fikret Çermik  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı; İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hakan Demir  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Gamze Çapa Kaya  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Zehra Özcan  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gülün Uçmak  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı ve Ankara Dr. Abdurrahman Yurtalan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Doğangün Yüksel  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.  
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ  
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/  
Galenos Publishing House Owner and Publisher  
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator  
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Esra Semerci  
Eda Koluksa  
Hatice Balta  
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants  
Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Melike Eren  
Pelin Bulut  
Saliha Tuğçe Gündüçü

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Mert Can Köse

Yayınevi İletişim/Publisher Contact  
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.  
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25  
Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27  
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr  
Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521  
Yayın Tarihi/Publication Date: Haziran 2019/June 2019  
E-ISSN: 2149-6447  
Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.  
The international scientific journal is published every four months.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*

### Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

#### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

#### Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



### About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

#### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.





# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## Nuclear Medicine Seminars

### Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazarlar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

#### YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergiye yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, ilginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmırlar.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazarların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

#### YAZIM KURALLARI

##### Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmalıdır; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

##### YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.gov.tr](http://www.tdk.gov.tr) adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyoneller gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

##### DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315); kısaca "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazılar yayınlanır.

Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda Microsoft Word programı ile yazılmalıdır. Makaleler sayfanın her bir kenarından 2 cm kenar boşluğu bırakılarak ve çift satır aralıklı "arial, calibri veya times new roman" yazı formatlarından biri ile yazılmalıdır. Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

##### Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsa, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

##### İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf

olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'ı geçmemelidir.

##### Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'ı geçmemelidir.

##### Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerinin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec K, Chiti A, Christian P, et al. JNM 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

##### Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar"a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınç baskı olduğu.

Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

##### Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Peší M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

##### Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazar kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editör. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

##### Şekil, Tablo ve Grafikler

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler// "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtlük daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



## Intructions to Authors

## Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal. The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal ([www.nukleertipseminerleri.org](http://www.nukleertipseminerleri.org)). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

### RULES FOR WRITING

#### Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

#### LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the [www.tdk.gov.tr/web](http://www.tdk.gov.tr/web) page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

#### ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

#### Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

**Introduction:** It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

**Review body:** Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

**Conclusion:** A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

#### Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Case reports:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

#### Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

**Atlas presentations:** These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

#### Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7. They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

#### References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

**Journal:** Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

**Book:** Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

**Samples for references**

#### Journal Articles

**Journal:** Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

**Institution as the Author:** The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

**Supplement:** Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

#### Books

**Person as the Author(s):** Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

**Institution as the Author:** Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

**Book Chapter:** Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

**Translation:** Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

#### Figure, Table, and Illustrations

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

*Nuclear Medicine Seminars*

Editörden/Editorial

## Radyoembolizasyon: Karaciğer Tümörlerinde Palyasyon ve Ötesi

Yaygın olarak kullanılan ismi ile radyoembolizasyon ya da selektif intraarteriyel radyomikroküre tedavisi karaciğer tümörlerinde radyasyon tedavisinin etkin kullanımına olanak sağlayan bir lokal tedavi seçeneği olarak girişimsel onkolojide önemli bir adım olmuştur. İleri evre primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisindeki palyatif etkisi klinik çalışmalarda tanımlanmış olan bu tedavinin, kişiselleştirilmiş güncel uygulamaları, beklentileri palyasyonun ötesine taşımaktadır. Radyoembolizasyon tedavisinde tümörün selektif hedeflenmesi, sağlam karaciğer parankiminde maksimum korumaya yönelik geliştirilen teknikler, doz-yanıt ilişkisini ortaya koyan çalışmalar ve dozimetrik yaklaşımın öne çıkması tedavinin geliştirilmesinde ivme oluşturan etkenlerdir. Bu gelişmelere paralel olarak "radyasyon segmentektomi" ve "radyasyon lobektomi" uygulamaları, köprü tedavi seçeneği olarak uygulamalarının artması da yakın gelecekte radyoembolizasyon tedavisinin onkolojide daha etkin rol alacağına işaret etmektedir.

Onkolojik tedavilerde paradigmanın moleküler hedefli tedaviler, immünoterapi ve teranostik uygulamalar gibi kişiselleştirilmiş tedavilere hızlıca evrildiği günümüzde Girişimsel Radyoloji ve Nükleer Tıp uzmanlık alanlarının takım çalışmasını gerektiren radyoembolizasyonun kişiselleştirilmesi multidisipliner yaklaşımla doğrudan ilişkilidir. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'nin bu sayısında radyoembolizasyon tedavisinin güncel uygulamalarını Nükleer Tıp ve Girişimsel Radyoloji bakış açısı ile gözden geçirmeyi planlarken amacımız, tedaviye ilişkin temel bilgilerin yanı sıra yazarların klinik tecrübelerinin de okuyuculara aktarılmasını sağlamaktır. Bu sayıya katkıda bulunan, güncel literatür bilgisini ve kişisel tecrübelerini okuyucularla paylaşan yazarlara en içten teşekkürlerimi sunarım. Radyoembolizasyon tedavisine ilişkin bu özel sayının klinik uygulamalarınıza katkısı olması dileğiyle.

**Prof. Dr. Cüneyt Türkmen**

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

# NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

## *Nuclear Medicine Seminars*



Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Yunan mitolojisinde bahsi geçen birçok efsaneyi okuduğumuzda günümüz gerçekleri ile örtüştüğünü görürüz. Örneğin karaciğer hastalıkları düşünüldüğünde, karaciğerin kendini yenileyebilme kapasitesi binlerce yıl öncesinde insanların gözlemlerinden mitolojik metinlere yansımıştır. Adı "önceden gören" anlamına gelen Prometheus, söyleneceye göre ateşi (bir rivayete göre bilgi ateşini!) tanrılardan çalarak insanoğluna götürmüş ve bu davranışının bedelini ağır ödemiş bir Titandır. Zeus, ölümsüz Prometheus'u Kaukos Dağı'nda zincire vurdurur ve karaciğerini yemesi için bir kartal gönderir. Gündüz kartal tarafından yenen karaciğer geceleri kendini yeniler ve acılı ceza, Herakles'in kartalı öldürmesine kadar her gün devam eder. Burada vurgulanan Prometheus'un ölümsüzlüğünden ziyade karaciğerin kendini yenileme kapasitesidir.

Karaciğer, vücudumuzdaki diğer organlar ile karşılaştırıldığında en yüksek yenilenme hızı ve kapasitesine sahip olan organdır. Bu özelliği sayesinde karaciğerde yer kaplayan lezyonlar, primer veya metastatik karaciğer kanserlerine yönelik cerrahi girişimler başarılı olmakta, rezeksiyona uygun olmayan erken evre hastalar için Radyofrekans ablasyon, buna uygun olmayanlar için ise Transarteriyel Kemoembolizasyon gibi lokorejyonel uygulamalar standart tedavi yöntemleri olarak kılavuzlarda yer almaktadır.

Günümüzde Y-90 ile işaretli mikroküreler aracılığı ile yürütülen Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) yöntemi cerrahi şansı bulunmayan primer veya metastatik karaciğer tümörlerinde hastalık yönetim şemasına dahil edilen ve gün geçtikçe yaygınlaşan bir tedavi modalitesi olmuştur. TARE karaciğer tümörüne sağlıklı karaciğer dokusunu koruyarak konvansiyonel radyoterapiye oranla çok daha yüksek dozlarda radyasyonun ulaştırılabildiği, toksisitesi düşük bir tedavi yöntemidir. Öte yandan hasta seçimi, planlama, yöntemin uygulaması hakkında bilinmesi gerekenler, hata kaynakları ve takip yöntemleri Nükleer Tıp hekimleri için güncel ve bilinmesi gereken konulardır. Bu nedenle dergimizin 2019 yılı 2. Sayısını Y-90 ile işaretli mikroküre tedavisi konusuna ayırdık. Konuk editör Dr. Cüneyt Türkmen'in önerisi ile davet edilen konularında deneyimli yazarlar, yöntemin uygulanması, kişiselleştirilmiş tedavi, tuzaklar, standardizasyon konusunda detaylı bilgi yazarak primer ve metastatik tümör tiplerine göre yöntemin etkinliğini değerlendirdiler.

Bu sayıda ayrıca radyonüklid tedavi sonrasında ölen olgularda radyasyon güvenlik önlemleri ile ilgili Dr. Fatma Suna Kırış ve Dr. Aslı Ayan'ın hazırladığı hepimize rehberlik edecek çok önemli bir makale yer almaktadır. Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi 2019 yılı 2. sayısında emeği geçen tüm yazarlara değerli zamanlarını ayırarak dergimize katkıda buldukları için çok teşekkür ediyorum.

Prometheus'un insanlığa hediye ettiği bilgi ateşinin hiç sönmemesi dileğiyle...

**Dr. Zeynep Burak**

**TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ**  
Turkish Society of Nuclear Medicine





# Radyoembolizasyon: Hasta Seçimi ve Planlama

## Radioembolization: Patient Selection and Planning

İsa Burak Güney<sup>1</sup>, Hüseyin Tuğsan Ballı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Son 10 yıl içerisinde yttrium-90 (Y-90) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteryel radyoembolizasyon (TARE), rezeke edilemeyen primer ve metastatik karaciğer malignitelerinin tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Normal karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal venden sağlanırken, karaciğer tümörleri neovaskülarizasyonlarını esas olarak hepatic arter üzerinden gerçekleştirir. Bu nedenle hepatic arterden uygulanacak Y-90 mikroküreler vasıtasıyla hepatic tümöre yüksek dozda radyasyon ulaşması sağlanırken normal karaciğer parankiminin maruz kaldığı radyasyon dozu minimal düzeylerde tutulmuş olur. Dolayısıyla primer ve metastatik anrezeke karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilir, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yttrium radyoizotop, karaciğer neoplazileri, TARE, radyoembolizasyon

### Abstract

Transarterial radioembolization (TARE) with yttrium-90 (Y-90)-labeled microspheres has shown promising results in the treatment of patients with unresectable primary and metastatic liver cancer in the last 10 years. While the normal liver receives most of its blood flow from the portal vein, liver tumor neovascularization mainly originates from the hepatic artery. Hence, the targeted administration of Y-90 microspheres through the hepatic artery can deliver high doses of radiation to the hepatic tumor with minimal exposure to healthy liver parenchyma. Therefore, in primary and metastatic unresectable liver malignancies, TARE is an important treatment option that can be used in selected patients, requiring multidisciplinary approach in planning, application and follow-up.

**Keywords:** Yttrium radioisotopes, liver neoplasms, TARE, radioembolization

### Giriş

(Y-90) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteryel radyoembolizasyon (TARE), rezeksiyon şansı bulunmayan primer veya metastatik karaciğer malignitelerinin yönetim paradigmasına girmiş ve kullanımı her geçen gün yaygınlaşan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyoterapi şekli olan brakiterapinin intra-arteryel formu olarak yorumlanabilir. Brakiterapi kelimesi “kısa” anlamına gelen, Yunancadaki “brachy” kelimesinden türetilmiştir. Radyoembolizasyon konusunda ilk klinik

uygulama 1960’ların başlarında gerçekleştirilmiştir (1). Uzun klinik çalışmalar sonrası 2000’li yıllarda rezeke edilemeyen primer ve metastatik karaciğer malignitelerinde önemli bir tedavi alternatifi olarak kabul görmeye başlamıştır. Karaciğer dışındaki malignitelerde kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamakta olup halen araştırılmaktadır.

Normal karaciğer parankiminin beslenmesi %75 oranında portal venden, %25 oranında hepatic arterden gerçekleşirken tümör neoanjyogenezisi hepatic arter üzerinden gerçekleştiği için karaciğer malignitelerinin

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İsa Burak Güney, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**E-posta:** isaburak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7642-9546

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kan akımı %90'nın üzerinde bir oranla hepatik arterden sağlanır (2,3). Dolayısıyla hepatik arterden verilen terapötik ajanlar normal karaciğer parankiminden daha yüksek oranda tümöre yönelirler. Bu nedenle TARE, direkt tümöre yönelik lokal tedavi imkanı sunan, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla çok daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre ulaştırılabildiği, normal karaciğer parankiminin korunduğu, toksisitesi düşük bir lokoreyonel tedavi yöntemidir.

Transarteriyel embolizasyonda (TE) amaç çapları 40 ile 500 µm arasında değişen parçacıklar kullanılarak anoksi ve hipoksiye bağlı hücre ölümünün sağlanması iken TARE'de kullanılan ve çapları 20 ile 60 µm arasında değişen mikrokürelerin minimal bir embolizan etkisi vardır. Radyasyonun öldürücü etkisini göstermesi için oksijenasyon gerekmektedir. Radyasyonun direkt etkisi ile DNA'da tek veya çift sarmal kırılmalara neden olabileceği gibi indirekt olarak hücre içerisinde serbest radikallerin birikimine, mitokondrial membranın hasar görmesine, sitokrom C'nin mitokondriden salınımına ve kanser hücresinin apoptozisine neden olur. Bir başka deyişle ortamdaki oksijen, hidrojenperoksit ve diğer serbest radikallerin meydana gelişine katkıda bulunup radyasyonun hücre üzerindeki biyolojik etkisini artırır (4).

Şu anda ticari olarak temin edilebilen resin ve cam mikrokürelerde tercih edilen radyoizotop Y-90'dır. Primer gama ışınımı bulunmayan ve sadece yüksek enerjili β partikülü yayan Y-90'ın dokudaki penetrasyonu maksimum 11 mm olmakla birlikte ortalama penetrasyonu 2,5 mm olarak kabul edilmektedir. Yarılanma süresi 64,1 saattir. Işınımının %94'ü ilk 11 gün içerisinde tamamlanır. SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Wilmington, MA) reçine mikrokürecekleri, 20-60 mm çapında tasarlanmış ve 40-70 Bq/küre spesifik aktiviteye sahip Y-90 ile bağlanmış polimer boncuklardır. Standart 3 GBq aktivite içeren tedavi dozları bulunmaktadır ve tedavi öncesi hasta için belirlenen doz hazırlanır. Her vialde 40-80 milyon küre içerir. Daha fazla partikül sayısı çapraz ateş etkisini arttırdığı kabul edilmektedir (5). Thera Sphere ®(MDS Nordion, Kanata, Canada) 20-30 mm çapında, 2400-2700 Bq/küre aktivitesi olan cam mikrokürelerdir. Minimum 3, maksimum 20 GBq aktivite içeren formları mevcuttur. Hasta için belirlenen dozda sipariş edilir ve uygulama öncesi doz hazırlığı gerektirmez. Her vialde 1,2-8 milyon küre bulunur. Küre çaplarının küçük olması sebebiyle embolik etkisi daha hafif düzeydedir (6).

Y-90 saf β partikülü yaydığı ve gama ışınımı bulunmadığı için tedavi sonrası hasta izolasyonu

gerekmemektedir. Uygulamadan sonraki 24 saat içerisinde idrarla eser miktarlarda (25-50 kBq/L/GBq) atılım görülebilmektedir (7).

### Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Hasta Seçimi

Hastaların TARE tedavisi için uygun olup olmadığına genel cerrah, girişimsel radyolog, nükleer tıp uzmanı, medikal onkolog ve gastroenterologdan oluşan multidisipliner tümör konseyinde karar verilmesi gerekmektedir. Sadece karaciğerde veya dominant olarak karaciğere lokalize, operasyon şansı bulunmayan, beklenen yaşam süresi 12 haftanın üzerinde olan ve Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası 2'nin altında olan hastalar TARE tedavisi için uygun aday olarak kabul edilir. Asit veya fizik muayenede karaciğer yetersizliğinin diğer bulguları saptanan hastalar (ödem, palmar eritem, spider angiom vb.), karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin değerinin 3 g/dL'den düşük ve/veya total bilirubin değerinin 2 mg/dL'den büyük olan hastalar tedavi için uygun aday olarak kabul edilmemektedir. %20'den yüksek akciğer şanti, karaciğere eksternal radyoterapi uygulanmış olması ile hepatik rezervi zorlayan tümör yükü (%60) rölatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilmekte iken anjiyografik teknikler ile düzeltilemeyen gastrointestinal şant tedavinin mutlak kontrendikasyonu olarak kabul edilmektedir (2).

Tedavide resin mikroküreler kullanılması planlanıyor ise kapasitabin tedavisi 3 ay önceden kesilmesi önerilmektedir (2). Bevacizumab tedavisi altındaki hastalarda, bevacizumabın doku iyileşmesini belirgin bozması, vaskülopatik etkisi ve stazı arttırması nedeni ile TARE öncesi kemoterapi protokolünün değiştirilmesi önerilmektedir (8).

### Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) inceleme karaciğer görüntülemesinde önemli bir radyolojik modalite olarak yerini almıştır. Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) gibi diğer modalitelerin yetersiz kaldığı olgularda MR görüntüleme; lezyonun saptanması, karakterizasyonu ve lezyonun çevre doku ile ilişkisini belirlemede üstünlük göstermektedir (9). Özellikle karaciğer fibrozisinin ve sirozun tanısında, hepatosellüler karsinom (HSK) ve metastazlarında anjiyogenetik aktiviteyi karakterize etmede ve tedavi sonrası görüntülemeye yararlı bir modalitedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrası tümör çapında değişiklik olmadığı halde perfüzyon indeksi ortalama değerinde

azalma olduğu gösterilmiştir (10). Multidedektör BT'deki gelişmeler tetkik süresini ve radyasyon dozunu büyük oranda azaltmış ve karaciğer görüntülemesinde BT'nin yerini ve önemini arttırmıştır. Radyasyon dozunda azalma BT ile izlem gerektiren HSK ve karaciğer metastazı olan genç hastalarda önem arz etmektedir. Tümör canlılığını değerlendirmek için kesitsel görüntülemeyle doku karakterizasyonu, temel olarak kontrast akış dinamiğine ve tümör boyutundaki değişikliklere dayanır. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT metabolik bir görüntüleme ajanı kullanarak karaciğer görüntülemesine yeni bir faz eklemiştir. FDG PET/BT ekstrahepatik metastazların tespitindeki üstün kabiliyeti ile başta kolorektal kanserli hastalar olmak üzere metastatik karaciğer malignitesi olan hastalarda tanısız verimliliği belirgin arttırmıştır (11,12,13,14,15,16).

### Anjiyografi

Trunkus coeliacus, hiatus aorticusun hemen altında aorta abdominalisten ayrılan ventral bir daldır. Üç majör dala ayrılır: Sol gastrik arter (SGA), ortak hepatik arter ve splenik arter. Ortak hepatik arter, gastroduodenal arter, sağ gastrik arter ve sistik arter dallarını verdikten sonra ana hepatik arter olarak portal hilusa ulaşır. Ana hepatik arter sağ ve sol hepatik dallarına ayrılarak devam eder. Hepatik arter varyasyonları oldukça sık olup klasik dallanma paterni popülasyonun %55-60'ında mevcuttur. En sık varyasyon süperior mezenterik arter çıkışlı sağ hepatik arter ve SGA çıkışlı sol hepatik arterdir (17).

Vasküler görüntüleme tekniklerindeki [BT anjiyografi (BTA) ve MR anjiyografi (MRA)] gelişmelere rağmen küçük damarların çoğu şu anki çözünürlük yetenekleri ile tespit edilemediğinden BTA ve MRA, dijital çıkarma anjiyografisinin (DSA) yerine geçemez. DSA sadece anatomik bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda aynı derecede önemli olan akış verimliliklerini değerlendirmeye izin verir. Anjiyografi TARE tedavisinin planlamasında ve uygulamasında büyük öneme sahiptir. TARE tedavisinin majör komplikasyonları Y-90 mikrokürelerin hedef dışı alanlara yayılımının sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yüksek oranda varyasyonlar içeren mezenterik sistem ve hepatik arter anatomisine hakim olmak önemlidir. Bir nevi intra-arteryel brakiterapi olan TARE tedavisinde daha önce tespit edilmemiş kollateral damarlar vasıtasıyla radyoaktif mikrokürelerin hedef dışı alanlara gitmesi sonucu gastrointestinal ülser, pankreatit, kolesistit, deri ülserleri gibi komplikasyonlar gelişebilir (18). Bu nedenle tedavi öncesinde tüm potansiyel ekstrahepatik dalları araştırmak ve tanımlamak kritik öneme sahiptir.

Bu damarlar arasında gastroduodenal arter, sağ ve sol gastrik, frenik, supraduodenal ve retroduodenal arterler sayılabilir.

### Hepatik Arteriyel Perfüzyon Sintigrafisi

Tc-99m makro agregat albumin (MAA) terapötik mikroküre dağılımını öngörmek için hepatik arteriyel perfüzyon sintigrafisinde (HAPS) kullanılan ve çapları 10 ile 100 mm arasında değişen biyobozunur bir proteindir. Fakat kalite, boyut ve partikül sayısındaki fiziksel farklılıklar göz önüne alındığında, MAA terapötik mikroküreler için uygun bir kılavuz olmayabilir. Ancak HAPS hepatik arteriyel dolaşımı değerlendirmek için şu anda standart tekniktir. HAPS'nin üç temel amacı vardır.

**1) Hepatopulmoner şant oranının tespiti:** Anormal tümör damar yapısının intrahepatik şanta neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca altta yatan sirotik değişiklikler de şanta neden olabilir. Tek uygulamada 30 Gy, kümülatif olarak da 50 Gy akciğer için sınırlayıcı doz olarak kabul edilmektedir.

**2) Ekstrahepatik aktivite tutulumunun tespiti:** TARE tedavisinden önce paraziter ekstrahepatik arterler ile varyant hepatik arter anatomisi tüm tanısız kesitsel BT ve MR görüntülerinde dikkatlice araştırılmalıdır. HAPS görüntülerinde ekstrahepatik Tc-99m MAA tutulumu çok dikkatlice incelenmeli ve tespit edildiğinde anjiyografi görüntüleri tekrar incelenerek ekstrahepatik MAA dağılımına neden olan damarlar tespit edilmeye çalışılmalıdır. Aksesuar damarların ve paraziter ekstrahepatik arterlerin koil embolizasyonu ekstrahepatik mikroküre dağılımını engelleyerek riskin minimize edilmesini sağlar ve TARE tedavisinin etkinliğini artırır.

**3) Tümör ile normal karaciğer kompartmanları arasındaki kan akış oranının belirlenmesi:** Tümör/karaciğer perfüzyon oranı hepatik arterin tedavi için seçilmiş dalından uygulanacak mikrokürelerin ne oranda tümöre ve karaciğer parankimine gideceğinin bir göstergesidir.

Tc-99m MAA'nın ideal aktivite konsantrasyon oranı 400.000 partiküldür. Hepatik arterin lobar veya segmenter dallarından ya da tespit edilirse direkt tümör besleyici damarlardan Tc-99m MAA enjekte edildikten sonra en kısa süre içerisinde görüntülemeye başlamak MAA'nın bozulmasına bağlı olarak gelişebilecek artefaktları önlemek için önemlidir. Bozulma artefaktlarına bağlı olarak midede, tükrük bezlerinde, tiroide, böbrekte ve mesanede aktivite tutulumu görülebilir. Bu tür artefaktların ortaya çıkmasını engellemek için hemen

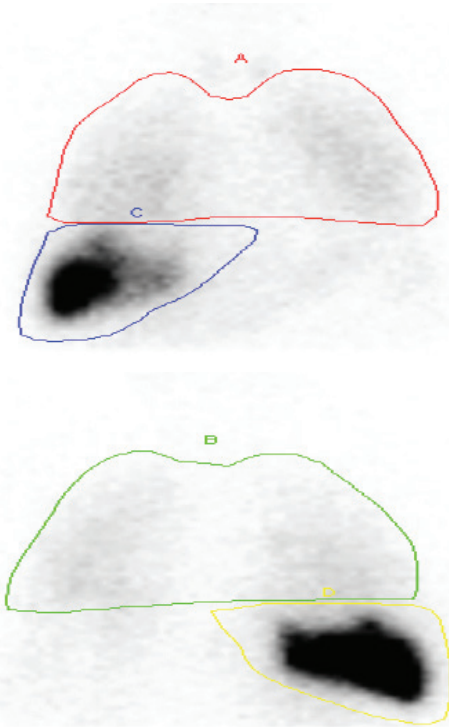
işlemeden önce 600 mg sodyum perklorat oral olarak uygulanabilir (19).

Hepatopulmoner şant oranı (HPŞO) planar HAPS görüntülerinde akciğer ve karaciğer üzerinde ilgi alanları çizerek elde edilen sayımlarla hesaplanır (Şekil 1) Tümör-karaciğer oranı (TKO) ise en iyi tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülerinden hesaplanabilmektedir. Güvenli bir TARE tedavisi için 2,0 TKO'nun eşik değeri olarak kabul edilmektedir (20).

$$HPŞO = \frac{\sqrt{\text{Akciğer sayımları (anterior)} \times \text{akciğer sayımları (posterior)}}}{\sqrt{\text{Akciğer sayımları} + \text{karaciğer (anterior)} \times \text{akciğer sayımları} + \text{karaciğer (posterior)}}$$

$$TKO = \frac{\text{Sayım/pixel (tümör)}}{\text{Sayım/pixel (karaciğer)}}$$

SPECT/BT görüntüleri ekstrahepatik Tc-99m MAA tutulumunu tespit ve lokalize etmede çok faydalıdır. Planar görüntüler anterior ve posterior projeksiyondan toraks ve abdominal bölgeleri içerecek şekilde alınır.



**Şekil 1.** Anterior ve posterior projeksiyondan torakoabdominal planar görüntüler  
İlgi alanları (ROI) A ve B: Akciğer sayımları, ROI C ve D: Karaciğer sayımları

SPECT görüntüleme 128x128 matrixte, 10 sn/stop görüntüleme parametreleri ile yapılır.

### Dozimetri ve Doz Hesabı

Dozimetri hedef lezyon ve organda absorbe edilen radyasyonun hesaplanmasıdır. Y-90 cam mikroküreler için tek bir metot önerilmekte iken Y-90 resin mikroküreler için 3 ayrı alternatif metot bulunmaktadır (5,6,21).

**1) Ampirik metot:** Resin mikroküreler için geliştirilen ilk metottur (22,23,24,25). Karaciğerdeki tümör oranı >%50 ise 3 GBq, %25-50 ise 2,5 GBq, <%25 ise 2,0 GBq düzeyinde aktivite tüm karaciğer için önerilmektedir. Günümüzde tercih edilen bir metot değildir.

**2) Vücut yüzey alanı:** Hastanın vücut, karaciğer ve tümör boyutlarına dayanan bir hesaplama metodudur. Üretici firma tarafından resin mikrokürelerin kullanım kılavuzunda doz hesaplamak için aşağıdaki formülün kullanılması önerilmektedir (5).

$$\text{Aktivite (GBq)} = \frac{(\text{VYA-2}) + (\text{Tümör hacmi})}{(\text{Karaciğer hacmi}) + (\text{Tümör hacmi})}$$

Pulmoner şant oranına bağlı olarak hesaplanan aktivitede azaltmaya gidilmesi gerekebilir.

Pulmoner şant (%)	Aktivite
<%10	Tam doz
%10-15	%20 doz azaltması
%15-20	%40 doz azaltması
>%20	Tedavi etme

**3) Medikal internal radyasyon dozimetri (MIRD), kompartmansız:** Uygulanan belirli bir aktivite sonrası karaciğerin absorbe ettiği dozun hesaplanmasına dayanan bir metot olup cam mikroküreler kullanılarak yapılan tedaviler için önerilmektedir. Tümör ve karaciğer kompartmanlarını ayrı ayrı göz önünde bulundurmadığı ve mikrokürelerin üniform bir dağılım göstereceği varsayıldığı için karaciğerin absorbe ettiği dozun olduğundan daha yüksek hesaplanmasına neden olmaktadır. İstenilen doza ulaşmak için gerekli aktivite aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$\text{Aktivite (GBq)} = \frac{\text{İstenilen doz (Gy)} \times \text{hedef karaciğer ağırlığı (gr)}}{50 \times (1 - \text{HPŞO})}$$

**4) MIRD, kompartmanlı (partisyon model):** Tedavi için uygulanan Y-90 mikroküreler tümör ve normal

karaciğer kompartmanlarına dağılır. Dağılım oranları bu iki kompartmanın vaskülaritesine ve hacmine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İntrahepatik arteriyovenöz kominikasyonlara bağlı olarak pulmoner şant gelişirse üçüncü kompartman oluşmuş olur. Bu metot sayesinde tümörün, karaciğerin ve akciğerlerin absorbe ettiği dozlar doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir. Bu metodu güvenilirliği Ho ve ark. tarafından resin mikroküreler kullanılarak yapılan birçok önemli çalışmada ispat edilmiştir (20,26,27). Karaciğerde sınırları belirlenebilen lezyon veya lezyonlar varlığında bu üç kompartmanın hacimleri hesaplanabilmekte ve partitasyon metodu rahatlıkla uygulanabilmektedir. HSK gibi genellikle tek geniş lezyonu olan hastalarda uygulaması oldukça kolay iken multipl lezyonu olan metastatik hastalarda uygulaması biraz zahmetlidir. Ancak teknik zorluklara rağmen partitasyon metodu hem primer hem de metastatik karaciğer malignitelerinde TARE tedavisine adapte edilmiştir (28,29).

Fraksiyonel karaciğer tutulumu uygulanan aktivitenin karaciğerde akümüle olan bölümünü ifade eder ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Fraksiyonel tutulum karaciğer} = (1 - \text{LSF}) \frac{\text{Kütle karaciğer (gr)}}{(\text{Kütle tümör} \times \text{TKO} + \text{kütle karaciğer (gr)})}$$

İstenilen karaciğer dozuna ulaşılması için gerekli aktivite:

$$\text{Aktivite uygulanan (GBq)} = \frac{\text{Doz karaciğer (Gy)} \times \text{kütle karaciğer (gr)}}{50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak karaciğerin absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz karaciğer (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}{\text{Kütle karaciğer (gr)}}$$

Fraksiyonel tümör tutulumu uygulanan aktivitenin tümörde akümüle olan bölümünü ifade eder ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Fraksiyonel tutulum tümör} = (1 - \text{HPŞO}) \frac{\text{Kütle tümör (gr)} \times \text{TKO}}{(\text{Kütle tümör} \times \text{TKO} + \text{kütle karaciğer (gr)})}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak tümörün absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz tümör (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum tümör}}{\text{Kütle tümör (gr)}}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak akciğerlerin absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz karaciğer (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}{\text{Kütle karaciğer (gr)}}$$

Dansiteleri yumuşak dokuya yakın olduğu için (1,04 g/cm<sup>3</sup>) akciğer ve karaciğer kütleleri hacimleri ile eşit olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle formüllerde kütle yerine hacim yazılabilir. Akciğer dansitesi ise yaklaşık 0,30 g/cm<sup>3</sup>'tür. BT'de hesaplama yapılmazsa, MIRD modellemesinde kullanılan antropomorfik fantom tasarımına dayanarak 1.000 gr'lık bir akciğer kütlesi kullanılabilir.

## Tedavi

Karaciğerdeki hastalığın dağılımına ve bunların arteryel beslenmesine bağlı olarak tedavi lobar, segmental ya da subsegmental (direkt tümör besleyicisi yoluyla) olarak planlanabilir. Günümüzde bilobar tedavi pek tercih edilmemektedir. Radyasyon segmentektomi hedef tümöre yüksek doz radyasyon ulaştırırken normal karaciğer parankimini korumayı amaçlayan tedavi yaklaşımıdır. Subsegmental tedavi yaklaşımında satellit nodüller açısından dikkatli olunması gerekir. Radyolojik görüntülemelerde tespit edilemeyen bazı satellit nodüllerin C-arm cone-beam BT ile tespit edilebildiği akılda tutulmalıdır.

Y-90 mikrokürelerin aktivitesi iyon odası gibi uygun bir doz kalibratörü kullanılarak ölçülmelidir. Doz kalibratörleri β partiküllerini tespit edemez ancak β partiküllerinin bir nesnenin atom çekirdeği ile etkileşmesinden kaynaklanan bremsstrahlung radyasyonunu ölçebilir. Y-90 mikrokürelerin infüzyonu, hepatic arterlere yerleştirilmiş kataterler aracılığıyla yapıldığı için anjiyografi ünitesinde girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmalıdır. HAPS'den önce yapılan anjiyografide MAA enjeksiyonu esnasındaki katater pozisyonu ile aynı pozisyonda Y-90 mikroküreler infüze edilmelidir. Hem cam hem de reçine mikroküreler için özel uygulama kitleri mevcuttur. Metakrilat koruma kutusu içerisinde Y-90 mikroküreleri içeren vial ve hastanın hepatic arterine yerleştirilmiş olan katatere bağlanılmak üzere infüzyon setleri nükleer tıp ekibi tarafından hazırlanılarak anjiyografi ünitesine transferi sağlanır. Hazırlanmış olan sistem katatere bağlandıktan sonra yavaş ve dikkatli bir şekilde Y-90 mikrokürelerin enjeksiyonuna başlanır. Katater bağlantı noktaları gibi potansiyel zayıf alanlardan sızıntıya neden olabileceği

için enjeksiyonun çok kuvvetli bir şekilde yapılmaması gerekmektedir. Birim doz başına daha fazla mikroküre içerdiği için reçine mikrokürelerin, özellikle uygulamanın son aşamalarında daha da belirginleşen, embolik etkisi olmaktadır. Floroskopik görüntüleme sırasında gözlenen reflü, embolik etkinin ve hepatofugal akım riskinin arttığını gösteren bir belirti olup tespit edildiğinde uygulamaya son verilmelidir.

Y-90 saf  $\beta$  ışınımı yapan bir radyonüklid olduğu için TARE uygulanan hastaların hospitalize edilmeleri gerekmemektedir. Hastalar radyasyon güvenliği talimatları anlatılarak işlem günü taburcu edilebilirler. Antibiyotiklerin, proton pompa inhibitörlerinin ve steroidlerin profilaktik olarak kullanılması hasta bazında değerlendirilmesi gereken bir konu olup uygulamalar merkezden merkeze değişiklik gösterebilmektedir.

### Yan Etkiler

Halsizlik ve bulantı TARE sonrası en sık gözlenen yan etkiler olup 10 güne kadar uzayabilmekte ve ilaç tedavisi gerektirebilmektedir. Bazı hastalar tedavi sonrası birkaç gün devam eden ve ilaç tedavisi gerektirmeyen orta düzeyde ateş ve genellikle klasik ağrı kesiciler ile kontrol altına alınabilen ağrı görülebilmektedir. Post-embolizasyon sendromu ise karaciğerdeki embolizasyona sekonder abdominal ağrı, bulantı-kusma ve ateş ile karakterize klinik tablodur. Mikroküre sayısı arttıkça bu yan etkinin görülme riski artar. Post-embolizasyon sendromu yavaş ve dikkatli infüzyon ile önlenabilir ve tecrübeli merkezlerde görülme sıklığı çok düşüktür. Diğer embolizasyon tedavilerinden sonra görülenlerden daha hafif seyirlidir. Karaciğerde gelişebilecek diğer komplikasyonlar arasında radyasyon hepatiti ve buna bağlı karaciğer yetmezliği ve karaciğer apsesi sayılabilir. Radyasyon segmentektomi uygulamalarında lokalize bir alana yüksek doz radyasyon uygulandığı için safra yolları komplikasyonları daha sık görülebilmektedir.

Diğer komplikasyonlar çok nadir olup bunlar arasında ekstrahepatik mikroküre drenajına sekonder gastrointestinal ülser, radyasyon pnömonisi, radyasyon kolesistit ve pankreatit sayılabilir (30). Radyasyon pnömonisi çok nadir görülen bir komplikasyon olup genellikle akciğer şant oranı %13'ten büyük olan veya akciğerin absorbe ettiği dozun yaklaşık 30 Gy civarında olduğu hastalarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir (27,31).

Karaciğer malignitelerinde TARE'nin amacı tümöre etkili bir radyasyon dozu sağlarken normal karaciğer parankimini çok daha düşük, zararlı olmayan doza maruz bırakarak korumaktır. Buna rağmen bazı durumlarda

normal karaciğer parankiminin radyasyona maruz kalması karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına veya karaciğer yetmezliğinin klinik bulgularının gözlenmesine neden olabilecek hücrel hasara yol açabilir. Radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığı [radioembolization-induced liver disease: (REILD)] safra kanalı tıkanıklığı veya tümör progresyonu olmaksızın tedaviden 1-2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit ile karakterize klinik tablodur. Görülme insidansının %0-4 arasında değiştiği belirtilmektedir (32,33,34). Bu yan etki, TARE'den önce siroz yoksa veya TARE'den önce yoğun kemoterapi uygulanıp TARE sonrası da devam edilmediyse çok nadir görülür. Doz hesaplamasında ampirik metot kullanılması, aynı anda her iki loba tedavi uygulanması ve tekrarlayan tedaviler görülme riskini arttırmaktadır. Genellikle geçici olmakla birlikte çok nadiren karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Yönetiminde destek tedavisi, düşük doz steroidler ve ursodeoksikolik asit önerilmektedir (34).

### Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedaviden sonra Y-90 mikrokürelerin birikim yerlerinin dikkatli bir biçimde tespit edilmesi iki ana sebepten dolayı kritik öneme sahiptir: Birincisi, hedeflenmemiş alanlarda Y-90 mikrokürelerin birikimini dışlamak, ikincisi de tümör tarafından absorbe edilen radyasyon dozunu değerlendirmek. Y-90 mikrokürelerin gastrointestinal sistem gibi istenmeyen alanlara gitmesi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (2,21,35). Tedaviden sonraki ilk saatlerde gastrointestinal birikimin belirlenmesi, proton pompa inhibitörlerinin hemen başlatılmasını ve potansiyel olarak ölümcül bir ülseri önlemek için mümkün olduğunca erken tanısal gastro-duodenoskopinin yapılabilmesini sağlar. Y-90 saf  $\beta$  ışınımına sahip olduğu için bremsstrahlung görüntüleme, tedavi sonrası mikrokürelerin lokalizasyonunu saptamak için kullanılan standart yöntemdir. Bremsstrahlung görüntüleme, geniş enerji spektrumu nedeniyle optimal bir görüntüleme yöntemi değildir. Pulmoner veya gastrointestinal tutulumun olmadığını belgelemek adına rutin bir görüntüleme prosedürü haline gelmiştir. Bununla birlikte, doğal olarak düşük görüntüleme kalitesinden dolayı, mikrokürelerin güvenli bir şekilde lokalizasyonunu yapamaz ve negatif bir tarama mikrokürelerin hedef dışı bir alana yayılmadığını garanti edemez (36). Bremsstrahlung görüntülemeye hemen tedavi sonrasında başlanabileceği gibi hasta taburcu olmadan önce herhangi zaman aralığında yapılabilir. Anterior ve posterior tüm vücut ve torakoabdominal planlar

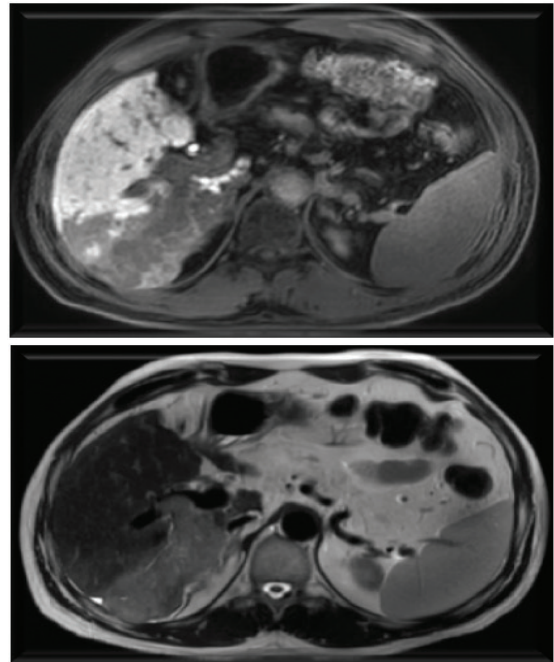
görüntüler ile karaciğeri içerecek şekilde abdominal bölgeden SPECT görüntüleme yapılır. Görüntüleme orta veya yüksek enerjili kolimatör ile kamera ayarları 78 keV fotopik ve %57 pencere aralığında yapılır. Düşük enerji aralığında geniş bir pik olduğu ve sayımların %10-20'si 270-540 keV aralığındaki g fotonlarından geldiği için orta ve yüksek enerjili kolimatörler kullanılabilir. SPECT protokolü 128x128 matrixte, 20-30 sn'de bir görüntü alınacak şekilde toplam 120 görüntü alınır. Y-90'ın düşük elektron-pozitron çift emisyonuna sahip olduğu 1955'te keşfedilse de, Y-90 dağılımını değerlendirmek için PET'nin ilk kullanımı 2009 yılında gerçekleşmiştir (37,38). Bu dönüm noktasından sonra birçok çalışmada Y-90-PET görüntülemenin rezolüsyonu arttırdığı ve mikrokürelerin dağılımını daha doğru bir biçimde yapılabildiğini, hatta SPECT bremsstrahlung görüntülerinde tespit edilemeyen mikroküre depozisyonunu tespit edebildiği gösterilmiştir (39,40,41). Ayrıca görüntü rezolüsyonunun artışı ile birlikte Y-90-PET ile tümörün absorbe ettiği radyasyon dozu daha doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir (42,43).

### Takip ve Görüntüleme

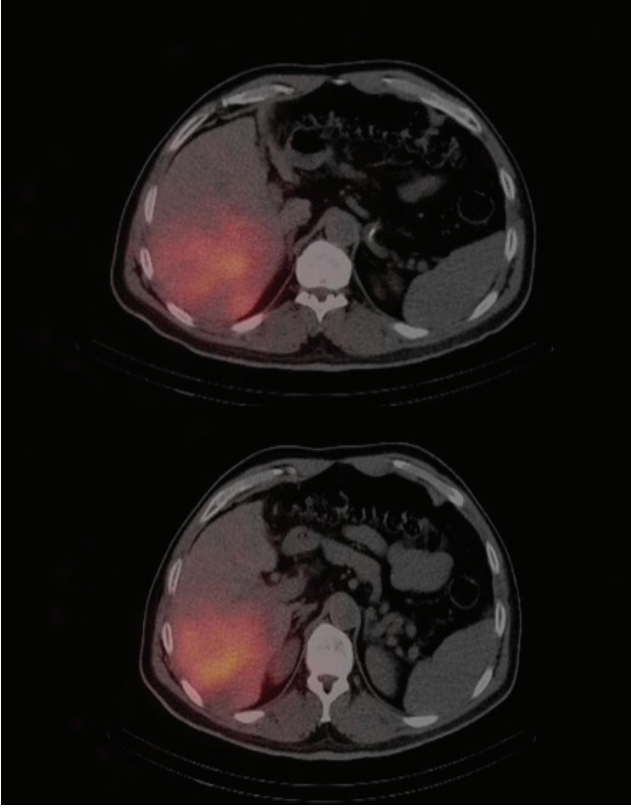
Tedavi sonrası olası komplikasyonları ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için uygun görüntüleme metotları ile laboratuvar testleri kullanılır. Tedavi sonrası ilk iki hafta içerisinde, tercihen 15. günde, genel durum değerlendirilmesi ile birlikte tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar testleri yapılır. Daha sonra 3. ayda ve 6. ayda PET/BT ve radyolojik kesitsel incelemeler ile tedavi yanıtı değerlendirilir. Kanser tedavisinde yanıt değerlendirme kriterleri ilk kez 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlandı. 2000 yılında ise, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından solid tümörlerde standardize edilmiş cevap değerlendirme kriterleri (RECIST 1,0) yayınlandı. Kriterler, Ocak 2009'da RECIST 1,1 olarak revize edildi (44,45,46). HSK gibi hipervasküler tümörlerde modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri tedavi yanıtını daha doğru bir biçimde değerlendirmeye imkan sağlamaktadır (47). F-18-FDG PET/BT birçok kanser türünde tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan bir modalite olup morfolojik bulgulara ek olarak tümörün metabolik aktivitesini de gösterdiği için konvansiyonel radyolojik metotlara üstünlük sağlamaktadır. PET/BT karaciğer malignitelerinin lokorejyonel tedavilere olan yanıtını değerlendirmekle birlikte aynı zamanda tüm vücut görüntüleme sayesinde sistemik değerlendirme imkanı da sağlanmaktadır. Bazı durumlarda karaciğerdeki

lezyon lokorejyonel tedaviye yanıt verirken ekstrahepatik alanda yeni metastazlar gelişebilmektedir. Böyle bir durumda medikal onkolog tarafından lokorejyonel tedavilere ilave olarak, almıyorsa sistemik tedavi eklenebilmekte, eğer hasta zaten sistemik tedavi altında ise tedavi protokolü değiştirilebilmektedir.

Çukurova Üniversitesi deneyiminde, Şubat 2015-Mart 2019 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer malignitesi olan 244 hastaya toplam 365 TARE tedavisi uygulanmıştır. Üç yüz altmış beş uygulamanın 199'unda süperselektif, 141'inde segmental, 25'inde ise lobar tedavi uygulanmıştır. Bir ya da iki segmentte lokalize tümörlere yüksek doz radyasyon ulaştırırken radyasyona maruz kalan normal karaciğer hacmini minimumda tutmayı amaçlayan radyasyon segmentektomi son zamanlardaki popüler tedavi yaklaşımı olup portal ven trombozu olan hastalarda dahi sonuçlar yüz güldürücü olabilmektedir (Şekil 2,3,4). Hiçbir hastada aynı anda iki loba tedavi uygulanmamıştır. Her iki lobda tümör yükü olan hastalarda önce bir loba tedavi uygulanıp 4-6 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilip ikinci loba tedavi yapıp yapılmayacağı kararlaştırılmıştır. İki hastada tedaviden 6-8 hafta sonra radyasyon pnömonisi gelişmiştir ve bu hastalardan biri solunum yetmezliğine bağlı olarak ex olmuştur. Toplam 3 hastada tedavi sonrası



**Şekil 2.** Elli altı yaşında erkek hasta. Sağ lob segment 6-7'de yerleşim gösteren infiltratif hepatosellüler karsinoma ve portal ven trombozu mevcut



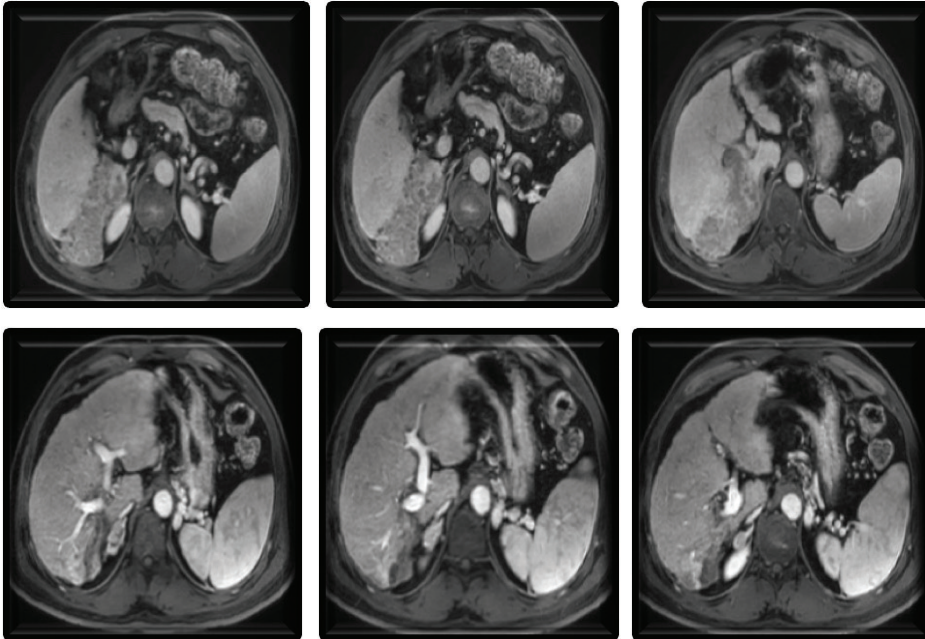
**Şekil 3.** Tedavi sonrası bremsstrahlung görüntüleri. Radyoaktif segmentektomi hedefleniyor. Tümörün absorbe ettiği doz: 279 Gy, normal karaciğer parankim dozu: 52 Gy

radyoembolizasyona bağlı olarak karaciğer yetmezliği gelişmiş ve 2 hasta bu duruma bağlı olarak ex olmuştur. Tedavi sonrası en sık görülen yan etkiler halsizlik, bulantı ve ağrıdır. Genel olarak hastaların TARE tedavisini iyi tolere ettikleri gözlemlenmiştir.

Radyoaktif segmentektomi karaciğer fonksiyonları korunmuş rezeke ya da ablate edilemeyen erken evre HSK hastalarında küratif bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Vouche ve ark. radyofrekans ablasyona ve rezeksiyona uygun olmayan soliter HSK'li 102 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmalarında 190 Gy üzerindeki dozların tam doku nekrozu sağladığını göstermişlerdir (48). Radyoaktif segmentektomi uygulanan hastalarda safra yolları komplikasyonlarının bir miktar fazla olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (30).

### Sonuç

Medikal onkolojideki gelişmeler bir çok solid tümörde tedaviye yanıtta başarılarının artmasını, hastalısız sağkalım ve ortalama yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Karaciğer tümör direncinin en sık görüldüğü ve dolayısıyla kanser hastalarında ölüme en sık neden olan organ olarak kabul edilir. Primer ve metastatik anrezektabl karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilecek, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir. TAKE ile karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğunu, evre küçültmede daha etkili olduğunu ve daha az



**Şekil 4.** Tedavi öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) 2. yıl kontrol manyetik rezonans görüntüleri: Tedavi uygulanan segmentlerde atrofi, portal ven trombozunda total regresyon ve kontralateral lobda hipertrofi izleniyor. Rezidü tümör yok



toksik olup hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50). TARE gün geçtikçe karaciğer malignitelerinin tedavisinde daha erken dönemde düşünölmeye başlanmakta ve global olarak uygulayan merkez ve uygulama sayısı artış göstermektedir. Bununla birlikte hala klinik olarak daha pratik bir dozimetri tekniğine, sağkalım üzerindeki etkisinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Ariel IM, Pack GT. Treatment of inoperable cancer of the liver by intraarterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer* 1967;20:793-804.
2. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13-23.
3. Merkel C, Montagnese S, Amodio P. Functional anatomy of liver circulation. *Functional Molecular Imaging in Hepatology*. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers 2012;3-13.
4. Huang P, Feng L, Oldham EA, Keating MJ, Plunkett W. Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature* 2000;407:390.
5. Sirtex Medical. Package insert for SIR-Spheres® microspheres (Yttrium-90 microspheres). <http://www.sirtex.com>; <http://sirtex.com/files/US20Package20Insert1.pdf>.
6. MDS Nordion. Package insert for therasphereyttrium-90 glass microspheres. [www.nordion.com](http://www.nordion.com); <http://www.nordion.com/therasphere/physicians-package-insert/package-insert-us.pdf>
7. Gulec SA, Siegel JA. Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2007;48:2080-2086.
8. Brown DB. Hepatic artery dissection in a patient on bevacizumab resulting in pseudoaneurysm formation. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:142-146.
9. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-336.
10. Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol* 2010;76:348-58.
11. Gulec SA, Fong Y. Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2007;142:675-682.
12. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-287.
13. Arulampalam TH, Francis DL, Visvikis D, et al. FDG-PET for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:286-291.
14. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
15. Bienert M, McCook B, Carr BI, et al. 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:778-787.
16. Wong CY, Salem R, Qing F, et al. Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:1892-1897.
17. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, et al. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 1988;1:75-91.
18. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:911-935.
19. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, et al. The significance of 99 mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 2010;51:1206-1212.
20. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin. *British J Radiol* 1997;70:823-828.
21. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-1278.
22. Burton MA, Gray BN, Jones C, Coletti A. Intraoperative dosimetry of 90Y in liver tissue. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989;16:495-498.
23. 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.
24. Burton MA, Gray BN, Kelleher DK, Klemp PF. Selective internal radiation therapy: validation of intraoperative dosimetry. *Radiology* 1990;175:253-255.
25. Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, Anderson J, Klemp P. Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 1989;42:192-196.
26. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1996;23:947-952.
27. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation

- doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:293-298.
28. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med* 2007;5:15.
  29. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in 90Y-microsphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med* 2006;47:1209-1211.
  30. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1121-1130.
  31. Salem R, Parikh P, Atassi B, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 2008;31:431-438.
  32. Young JY, Rhee TK, Atassi B, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18: pp. 1375-1382.
  33. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008;112: pp. 1538-1546.
  34. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1494-1500.
  35. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, et al. Gastrointestinal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1216-1220.
  36. Fabbri C, Sarti G, Cremonesi M, et al. Quantitative analysis of 90Y bremsstrahlung SPECT-CT images for application to 3D patient-specific dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:145-154.
  37. Ford KW. Predicted 0+ level in 40Zr90. *Phys Rev* 1955; 98:1516-1517.
  38. Lhommel R, Goffette P, Van den Eynde M, et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1696.
  39. Gupta A, Gill A, Shrikanthan S, Srinivas S. Nontargeted Y-90 microsphere radioembolization to duodenum visualized on Y-90 PET/CT and bremsstrahlung SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2012;37:98-99.
  40. Kao YH, Tan EH, Ng CE, et al. Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med* 2011;36:186-187.
  41. Kao YH, Tan AEH, Burgmans MC, et al. Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med* 2012;53:559-566.
  42. D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, et al. 90Y PET based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun* 2012;33:633-640.
  43. Lhommel R, van Elmbt L, Goffette P, et al. Feasibility of 90 Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1654-1662.
  44. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
  45. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;2:205-216.
  46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  47. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. In *Seminars in liver disease* (Vol. 30, No. 01, pp. 052-060). © Thieme Medical Publishers. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132. Epub 2010 Feb 19.
  48. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201.
  49. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507.
  50. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;1920-1928. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x. Epub 2009 Jun 22.



# Radyoembolizasyon: Anjiyografik Teknik, Zor Olgular

## Radioembolization: Angiographic Techniques, Difficult Cases

Arzu Poyanlı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Radyoembolizasyon (RE), primer ve sekonder karaciğer tümörlerinin tedavisinde gittikçe daha fazla kullanım alanı bulan, etkinliği gösterilmiş bir transarteriyel tedavi yöntemidir. Tedavinin başarısını belirleyen en önemli faktörler hasta seçimi ve tedavi öncesi planlamadır. Planlama anjiyografisinin titizlikle yapılması, hedeflenen alana etkin bir şekilde ulaşımın yanı sıra, istenmeyen yan etkilerin minimale indirilmesini sağlamaktadır. Bu yazıda RE planlanan hastalarda, uygulanması önerilen anjiyografik teknik özellikler ve karşılaşılabilecek problemlerin çözümleri yer almaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoembolizasyon, hepatik neoplaziler, yttrium-90

### Abstract

Radioembolization (RE) is an established and effective transarterial catheter-based technique that is increasingly being used in the management of primary and secondary liver malignancies. The success of RE depends on patient selection and pre-treatment planning. Meticulous planning angiography is required for prescribed optimal radiation dose in the targeted area with minimal adverse effects. In this article, recommended angiographic technique details and the solutions for the most encountered problems in the RE planning patients have been described.

**Keywords:** Radioembolization, hepatic neoplasms, yttrium-90

### Giriş

Karaciğer tümörlerinde, radyoembolizasyon (RE) ile hedeflenen dokuya optimal dozda ve güvenli bir şekilde ulaşabilmek için multidisipliner takım çalışması şarttır. Bu yazının konusu olan işlemin girişimsel radyoloji kolunda dikkat edilmesi gereken teknik özellikler, RE'nin diğer aşamalarında olduğu gibi, günümüzde literatürde ayrıntılı bir şekilde yerini almıştır.

RE'de kullanılan cam ve reçine mikroküreler arasındaki en önemli fark, mikroküre başına düşen aktivitenin cam mikrokürede 2.500 Bq iken, reçine mikrokürede 40-80 Bq olmasıdır. Dolayısıyla aynı aktiviteyi sağlamak için reçine mikroküre kullanıldığında daha fazla mikroküreye ihtiyaç duyulmakta, bu da embolik etkiyi arttırmaktadır. Erken staz olasılığının yüksek olduğu daha önce

defalarca kemoterapi almış olan, hepatik arteriyel infüzyon pompası yerleştirilen ya da hepatik arter çapı ince olan hasta grubunda ve embolik etkinin minimal olması gereken portal ven trombozu olan olgularda, cam mikroküre kullanımı daha uygundur (1,2). Reçine mikroküre kullanıldığında, antegrad akım yavaşlarsa, hedef dışı damarlara reflüyü önlemek için injeksiyon sonlandırılmalıdır.

RE planlanan hastada karaciğerin vasküler anatomisinin ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, karaciğerin vasküler haritasının çizilmesi gereklidir. Bu şekilde tedavi planlanan alanı besleyen arterler, bunların akım özellikleri, anatomik varyasyonlar saptanarak, bu alandan kaynaklanan ekstrahepatik dalların izolasyonu sağlanmalıdır. Çölyak trunkus, gerekirse süperior

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Arzu Poyanlı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** arzupoyanlı@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8851-1109

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

mezenterik arter, hedeflenen tedavi alanına göre sağ ya da sol selektif hepatik arter injeksiyonları yapılmalıdır.

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğer tümörlerinin lokal tedavilerinde önemli avantajlar sağlamaktadır (3). Anjiyografi ünitesinde hastanın pozisyonunu değiştirmeden, C-kolun hastanın etrafında tam bir dönüş yaparak elde ettiği bilgiler kullanılarak, BT benzeri görüntüler elde edilmektedir. Konik ışınli BT, tümör besleyici hepatik ve ekstrahepatik arterlerin saptanması, hedeflenen alandan kaynaklanan ekstrahepatik dalların belirlenmesi ve lezyonun tamamına ulaşılıp ulaşılmadığının gösterilmesi açısından son derece faydalıdır. Bu inceleme ile hedeflenen arterlere en uygun ulaşım açısının belirlenmesi mümkün olmaktadır ve bu sayede kullanılması gereken kontrast madde ve radyasyon dozu minime indirgenmektedir.

RE'de amaç selektif olarak tüm tümör dokusunu tedavi ederken, mümkün olduğunca fazla normal karaciğer dokusunu korumaktır. Garin ve ark. yaptıkları çalışmada, tümör yanıtını belirleyen tek parametrenin, tümör dokusuna ulaşan radyasyon dozu olduğunu bildirmişler ve eşik değer olarak 205 Gy'yi belirlemişlerdir (4). Süperselektif yaklaşımlar, sağlam karaciğer parankimini korurken, aynı zamanda tümöre ulaşan etkin radyasyon dozunun artırılmasını da sağlamaktadır. Padia ve ark. sekizi Child B, 1 tanesi Child C, 12'sinde segmental portal ven trombozu olan ve daha önce transjugular portosistemik şant yapılan 4 hastayı içeren, 20 olguluk çalışma gruplarında tek segmentten radyasyon segmentektomi yapmışlardır (5). Karaciğer fonksiyonları nispeten bozuk ve lokal agresif özellikler taşıyan bu grupta klinik olarak önemli hepatotoksisite gelişmeksizin, %95 tam yanıt bildirmişlerdir.

Bilober hastalığı olanlarda, 4-6 hafta ara ile sağ ve sol lobların ayrı ve ardışık olarak tedavi edilmesi, hem kullanılabilir etkin dozu arttırmakta hem de karaciğer yetmezliği gelişme riskini azaltmaktadır (6). RE'de hedeflenen tedavi alanını besleyen hepatik arterden kaynaklanan, gastrointestinal trakta giden tüm arterler koil ile proksimalden ve tam olarak embolize edilmelidir.

Gastroduodenal arterin (GDA) embolize edildiği olgularda, onun alanını besleyen hepatik arter kaynaklı, embolize edilmesi çok daha zor olan ince dalların belirginleşebileceği dikkate alınmalı ve gerekmedikçe GDA embolizasyonu yapılmamalıdır.

Sistik arterin tedavi alanında kaldığı olgularda, mümkünse sistik arterin distaline geçilerek, tedavi yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sistik arterin proksimalden koil ile kalıcı ya da gel foam ile

geçici embolizasyonu yapılabilir. Ancak kolesistektomi gerektiren kolesistit gelişim riski, sistik arterin proksimal embolizasyonu ve sistik arterin tedavi alanına dahil edildiği olgularda, benzer ve son derece düşüktür (7,8). Bu nedenle bazı ekoller sistik arterin proksimal embolizasyonu yerine, tedavi alanına katmayı tercih etmektedirler (9).

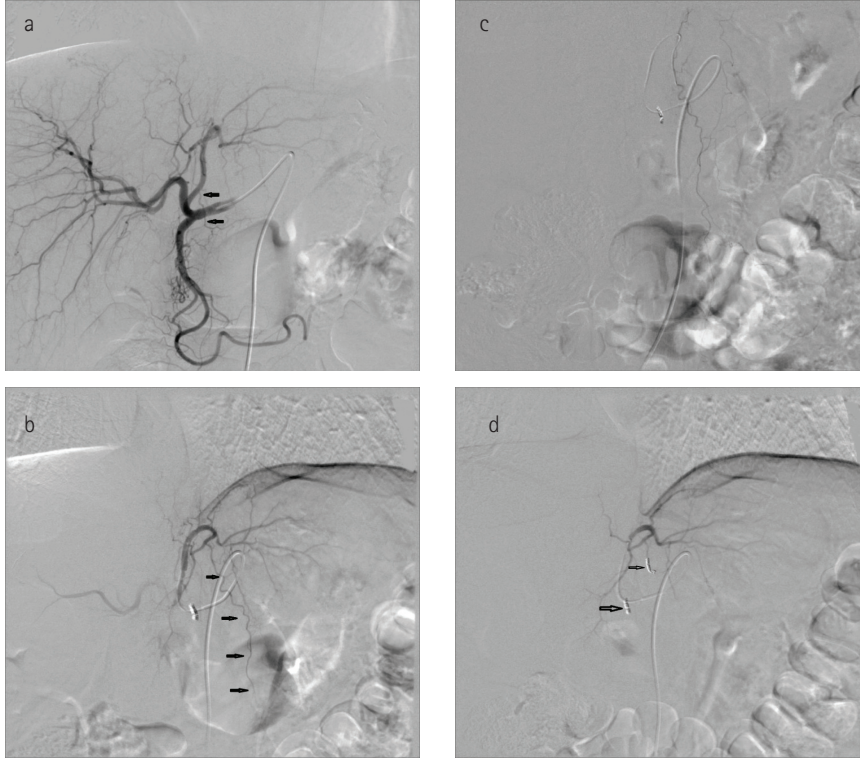
Genellikle 4. segment arterinden kaynaklanan falsiform arter, batın ön duvarını ve deriyi beslemektedir. Tedavi alanında kaldığında proksimal embolizasyonu yapılabilir (Şekil 1). Falsiform arterin embolize edilmesinin teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda deriye buz uygulaması ile kutanöz damarlarda vazokonstriksiyon sağlanarak, radyasyon dermatiti önlenabilir (10) (Şekil 2).

Embolize edilen damarlar, kısa sürede revaskülarize olabilir. Bu nedenle prova seansı ile ana tedavi arasındaki süre mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve ana tedavi öncesi embolize edilen damarların durumu yeniden kontrol edilmelidir. Koil ile embolizasyonun mümkün olmadığı veya tercih edilmediği olgularda antireflü kateter kullanımı ya da daha distalden süperselektif infüzyon alternatif olabilir (11).

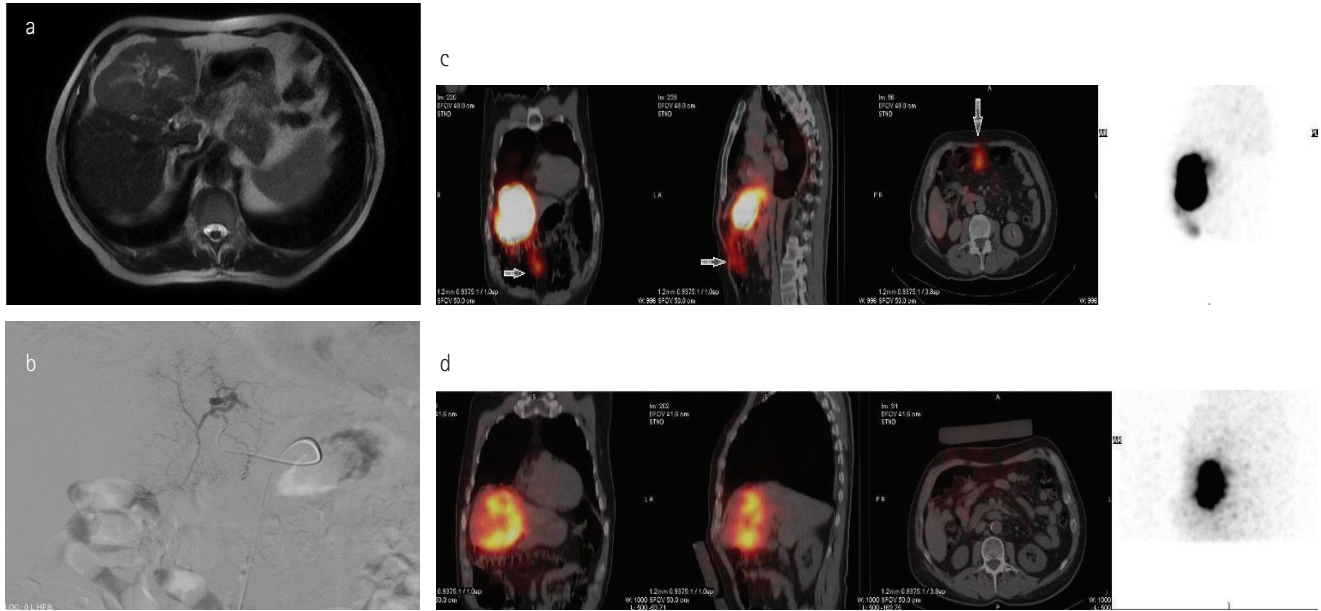
Tümörün bir ana arter ve bir veya daha fazla başka arterlerden kaynaklanan aksesuar arter ile beslendiği durumlarda, aksesuar arterlerin koil ile embolize edilerek, tüm tümör dokusuna tek ana arterden ulaşılacak şekilde kan akımının yeniden modellenmesi de yapılabilir (12) (Şekil 3). Bu şekilde tümörün tamamının tek arterden tedavi edilmesi ve işlemin basitleştirilmesi mümkün olabilmektedir. Kompleks tümör beslenmesi, genellikle karaciğerin iki lobunun arasında ya da periferde yerleşen lezyonlarda görülmektedir.

Kemoterapi alan hastalarda, hepatik arter intimasının frajilitesi artmaktadır. Biyolojik ajanların ve bunlar içinde de en sık olarak bevacizumabın vasküler istenmeyen etkilere yol açtığı bilinmektedir (13). Bu nedenle bevacizumabın RE'den 4-6 hafta önce kesilmesi önerilmektedir ve tedavi yapılmasını engelleyebilecek diseksiyonlardan kaçınmak için, bu hastalarda kateter ve kılavuz tel manipulasyonları daha dikkatli yapılmalıdır.

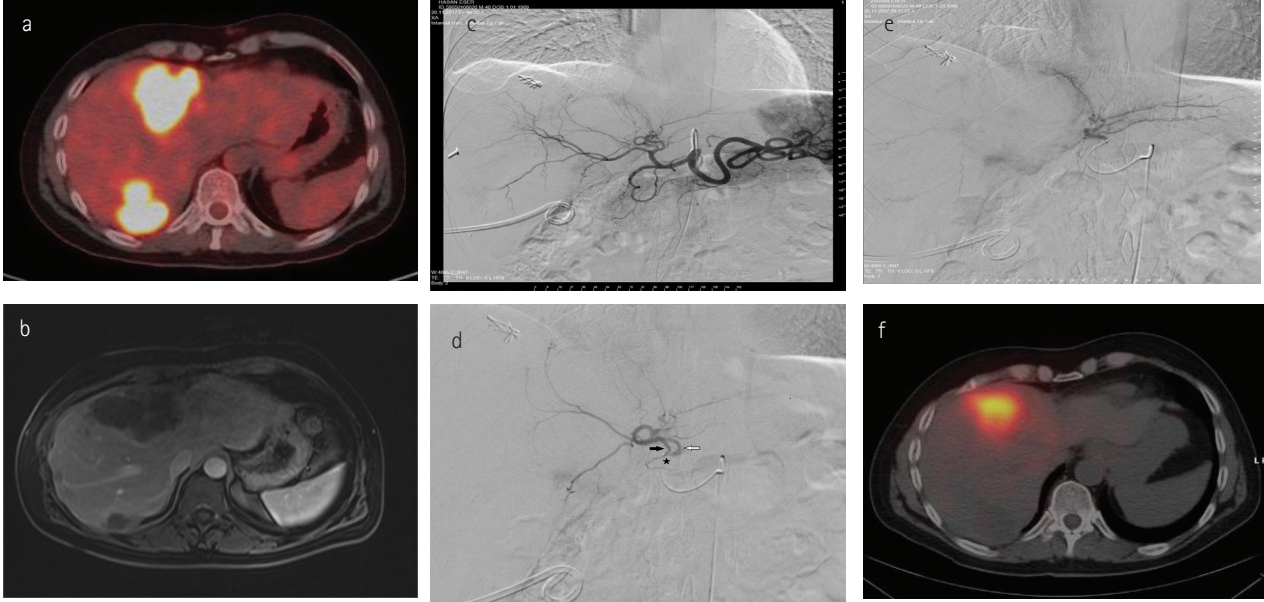
Yüksek şant oranları nedeniyle akciğerin >30 Gy aktiviteye maruz kaldığı durumlarda RE kontrendikedir. Hepatosellüler karsinomda (HSK) yüksek akciğer şantı olasılığı, diğer tümör tiplerinden daha fazladır (%14'e karşılık %3) (14). Diğer risk faktörleri, tümör yükünün yüksek olması, vasküler invazyon, arteryoportal şant ya da infiltran natürde tümör varlığı olarak sıralanabilir.



**Şekil 1.** Kolon CA ve karaciğerde her iki lobda multipl metastazları olan 45 yaşında erkek hastada, ardışık selektif lobar RE kararı alındı. Dominant hastalık solda olduğu için ilk seans sola planlandı. **1a.** Yapılan hepatic anjiyografide, sol hepatic arter proksimalinden kaynaklanan sağ gastrik arter (oklar) saptandı. **1b.** Sağ gastrik arter selektif olarak kateterize edilerek, koil ile embolize edildi. Ardından yapılan sol selektif hepatic anjiyografide, oklarla işaretlenen arterin karaciğer kontürünü geçtiği izlendi. **1c.** Bu arter mikrokater ile selektif olarak kateterize edildiğinde, falsiform arter olduğu saptandı. **1d.** Falsiform arter embolize edildi (ince ok falsiform arterdeki, kalın ok sağ gastrik arterdeki koileri göstermektedir). Ardından sol hepatic arterden Tc-99m makroagregat albümin infüzyonu yapıldı



**Şekil 2.** **2a.** Karaciğer 4. Segmentte 8x8,6 cm boyutlarında HSK bulunan ve sol lob lateral segmenti atrofik olan hastada, sol hepatic loba RE planlandı. **2b.** Selektif sol hepatic arter anjiyosunda kitlenin yoğun bir şekilde boyandığı gözlemlendi. Ekstrahepatik dal dikkat çekmedi. **2c.** Tc-99m makroagregat albümin infüzyonu sonrasında yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/bilgisayarlı tomografide (BT) kitlede ve falsiform arterde (oklar) yoğun tutulum saptandı. Anjiyografide saptanan bir falsiform arter olmadığı için umbilikal bölgeye buz uygulaması ile tedavinin yapılması planlandı. **2d.** Y-90 verilmesinin ardından alınan SPECT/BT'de falsiform arter tutulumu izlenmedi



**Şekil 3.** Primeri kolon CA olan metastatik karaciğer hastalığı. **3a.** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT), **3b.** Manyetik rezonans incelemesi. Altı hafta arayla selektif sol ve sağ lobe tedavi planlandı. **3c.** Hepatik anjiyografide, sol hepatik arterin bir cm'lik ana trunkusu takiben, medial ve lateral segment arterlerine ayrıldığı izlendi. **3d.** Selektif sol hepatik arter anjiyografisinde, medial (siyah ok) ve lateral (beyaz ok) sektör arterlerinin ayrıldığı noktadan kaynaklanan sağ gastrik arter (yıldız) izlendi. İnce kalibrede olan ve tortüöz seyir gösteren, sağ gastrik arter selektif kateterize edilemediği için embolize edilemedi. **3e.** Lateral sektör arter selektif anjiyografisinde, 4. Segmentteki lezyonun lateral marjini bu arterin beslediği görüldü. Lateral sektör arteri proksimalden koil ile embolize edildi. Lezyonun tamamının 4. Segment arterinden perfüze olduğu izlendi. Embolize edilemeyen sağ gastrik arter orjini geçilerek, 4. segment arterinden Tc-99m makroagregat albümin (MAA) infüzyonu yapıldı. **3f.** MAA infüzyonu sonrası tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/BT görüntüsünde, lezyonun tamamına ulaşıldığı izlenmekte

Şantın kabul edilebilir sınırlara çekilmesi için doz azaltılması bir yöntemdir, ama bunun da tedavinin etkinliğini azalttığı bilinmektedir (15). Literatürde, tümör besleyen damardaki akımı koruyacak kadar kemoembolizasyon (KE), partikül embolizasyonu ya da sorafenib uygulamaları sonrasında akciğer şantının azaltılarak, RE tedavisinin etkin bir şekilde uygulanabildiği olgular bildirilmektedir (16,17,18).

HSK olgularında, hepatik arter-hepatik ven şant oranı %2,4 iken, arteryoportal şant sıklığı %28,8 olarak bildirilmektedir ve bu şantlara portal ven trombozu eşlik etme olasılığı %65,4'tür (19). Arteryo venöz şant bulunan olgularda, olası yüksek akciğer şant riski yanında, hedeflenen alana etkin olarak ulaşamayacağı için transarteryel tedaviler ile tümör kontrolünün suboptimal olacağı aşikardır. Yukarıda belirtilen yöntemlerle şant kontrol altına alınıp, minimal yan etkiyle hedeflenen dokuya tedavi edici dozlarda ulaşmak amaçlanmalıdır.

Ana tedaviyi yaparken, mikrokater pozisyonu ve enjeksiyon hızı prova seansı ile birebir aynı olmalıdır.

Karaciğer tümörlerinin tedavisinde RE zaman içinde daha fazla yer bulmasına rağmen, KE, tedavi kriterlerine uyan hastalarda halen yaygın olarak kullanılmaktadır. KE yapılan hastalarda tümör progresyonu ve portal ven trombozu gelişimi, RE'ye geçişin en sık sebeplerini oluşturmaktadır (20). Ancak özellikle dört seanstan fazla KE yapılan hastalarda, arter çapında inceleme ve arteryel akımın azalması nedeniyle, RE'ye geçiş mümkün olamayabilmektedir.

### Sonuç

RE, literatürde yer alan geniş çaplı çalışmalar ışığında, özelleşmiş merkezlerde primer karaciğer tümörleri ve karaciğer metastazlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan, etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. İşlem, teknik olarak belirlenen uygun standartlarda yapıldığında son derece güvenlidir. Çok dikkatli, titiz anjiyografik teknik uygulamalar, hedeflenen dokuya minimal yan etki ve maksimum etkin tedavi dozu ile ulaşılmasını sağlamaktadır.

## Kaynaklar

1. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:296-305.
2. Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, et al. Outcomes of radioembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: resin versus glass microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:812-821.e2.
3. Lucatelli P, Argiro R, Bascette S, et al. Single injection dual phase CBCT technique ameliorates results of transarterial chemoembolization for hepatocellular cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:3-91.
4. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med* 2012;53:255-263.
5. Padia SA, Kwan SW, Roudsari B, Monsky WL, Coveler A, Harris WP. Superselective yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma yields high response rates with minimal toxicity. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1067-1073.
6. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using 90Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1109-1118.
7. McWilliams JP, Kee ST, Loh CT, Lee EW, Liu DM. Prophylactic embolization of the cystic artery before radioembolization: feasibility, safety, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:786-792.
8. Topcuoglu OM, Alan Selcuk N, Sarikaya B, Toklu T. Safety of transarterial radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres without cystic artery occlusion. *Radiol Med* 2019;124:575-580 . doi: 10.1007/s11547-018-00984-9. [Epub ahead of print].
9. Boas FE, Bodei L, Sofocleous CT. Radioembolization of colorectal liver metastases: indications, technique, and outcomes. *J Nucl Med* 2017;58:104-111.
10. Wang DS, Louie JD, Kothary N, Shah RP, Sze DY. Prophylactic topically applied ice to prevent cutaneous complications of nontarget chemoembolization and radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:596-600.
11. Pasciak AS, McElmurray JH, Bourgeois AC, Heidel RE, Bradley YC. The impact of an antireflux catheter on target volume particulate distribution in liver-directed embolotherapy: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:660-669.
12. Spreafico C, Morosi C, Maccauro M, et al. Intrahepatic flow redistribution in patients treated with radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:322-328.
13. Pieper CC, Willinek WA, Thomas D, et al. Incidence and risk factors of early arterial blood flow stasis during first radioembolization of primary and secondary liver malignancy using resin microspheres: an initial single-center analysis. *Eur Radiol* 2016;26:2779-2789.
14. Gaba RC, Zivin SP, Dikopf MS, et al. Characteristics of primary and secondary hepatic malignancies associated with hepatopulmonary shunting. *Radiology* 2014;271:602-612.
15. Ward TJ, Tamrazi A, Lam MG, et al. Management of high hepatopulmonary shunting in patients undergoing hepatic radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1751-1760.
16. Gaba RC, Vanmiddlesworth KA. Chemoembolic hepatopulmonary shunt reduction to allow safe yttrium-90 radioembolization lobectomy of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1505-1511.
17. Kwok N, Irani Z, Sheth R, Arellano RS. Hepatopulmonary shunt reduction with bland embolization for yttrium-90 radioembolization. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:369-370.
18. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:949-952.
19. Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carcinoma: its prevalence and clinical significance. *Clin Radiol* 1997;52:36-40.
20. Johnson GE, Monsky WL, Valji K, Hippe DS, Padia SA. Yttrium-90 radioembolization as a salvage treatment following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1123-1129.



# Radyoembolizasyon: Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Yan Etkilerden Korunma

## Radioembolization: Personalized Treatment and Protection from Side Effects

© Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Y-90 mikroküre tedavisi tıbbi uygulamaların ana ilkesi olan "önce zarar verme" ilkesine çok iyi uyum gösteren bir tedavi şeklidir. Tedavinin dayandığı kuramsal temele bağlı olarak Y-90 mikroküre tedavisinde tedavi etkinliği eşdeğer tedavilerden daha yüksek olabilirken; yan etki ve komplikasyon görülme olasılığı da çok düşük olmaktadır. Y-90 mikroküre tedavisinin bir diğer üstünlüğü de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımına olanak tanınmasıdır. Kişiselleştirilmiş yaklaşım sayesinde tedavi etkinliğinin artırılması ve aynı zamanda yan etki ve komplikasyon görülme riskinin de minimuma indirilmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Y-90 mikroküre, radyoembolizasyon, yan etki, kişiselleştirilmiş tedavi

### Abstract

Y-90 microsphere therapy fits very well to the principal of medical practice "primum non nocere". Owing to its unique theoretical basis, Y-90 microsphere treatment may show a much higher therapeutic efficacy along with much lower probability of side effects and complications in comparison to other equivalent therapies. Another major advantage of Y-90 microsphere therapy is that it can enable personalized therapeutic approach. The main objective of the personalized therapeutic approach is to increase the therapeutic efficacy to its maximum while keeping the probability of side effects and complications at minimum.

**Keywords:** Y-90 microsphere, radioembolization, side effects, personalized therapy

### Giriş

Radyoembolizasyon ya da diğer adıyla yttrium-90 (Y-90) mikroküre tedavisi, karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinde saf beta yayıcı bir radyonüklid olan Y-90 ile işaretlenmiş mikrokürelerin intraarteriyel yoldan tümör mikrodolaşımına verilmesi yolu ile gerçekleştirilen bir radyonüklid tedavidir. Tıbbi uygulamaların temel ilkesi "önce Zarar Verme (primum non nocere)" olup, Y-90 mikroküre tedavisi esasen bu ilkeye çok iyi uyum göstermektedir. Karaciğerde diğer organlardan farklı olarak organ kanlanmasını sağlayan arteriyel sisteme ek olarak portal venöz sistem de bulunmaktadır ve sağlıklı hepatositlerin beslenmelerinin temel kaynağı portal venöz sistemdir. Buna karşılık, çapı 3 mm'den büyük

olan neoplastik hücrelerin beslenmeleri ağırlıklı olarak hepatik arter dallarından sağlanmaktadır. Bu kuramsal temele dayanarak, hepatik tümörlere intraarteriyel yoldan yüksek enerjili tedavi edici radyasyon yüklü mikroküreler verildiğinde, kanlanmaları ağırlıklı olarak portal venöz sistemden sağlanan sağlıklı hepatositler radyasyon hasarından büyük ölçüde korunmuş olmakta ve asıl tedavi edilmek istenen hepatik tümör hücreleri hedeflenmiş olmaktadır. Karaciğerde yaratılış gereği mevcut olan bu ikili dolaşım sayesinde, intraarteriyel Y-90 mikroküre tedavisi doğası gereği hedefe yönelik bir özellik kazanmaktadır. Sadece bu nedenle bile, Y-90 mikroküre tedavisi karaciğere uygulanan ve tümör seçiciliği olmayan sistemik tedavilerden daha güvenlidir.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Murat Fani Bozkurt, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**E-posta:** fanibozkurt@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2016-2624

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



Y-90 mikroküre tedavisi karaciğer tümörleri için intraarteriyel yoldan uygulanan diğer tedavilere göre de bazı üstünlüklere sahiptir. Bu üstünlüklerin başında transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinde çok sık gözlenen post-embolizasyon sendromunun hemen hemen hiç gözlenmemesi, çok büyük neoplastik kitlelerde TAKE'de olduğu kadar enfeksiyon komplikasyonu gelişme riski bulunmaması sayılabilir. Y-90 mikroküre tedavisinin eksternal radyoterapiye de üstünlükleri bulunmaktadır. İnsanda sağlıklı karaciğerin eksternal yoldan verilen radyasyona karşı bir tolerans eşik değeri bulunmaktadır. Buna göre, çoğu insanda 25-30 Gy'yi aşan eksternal radyasyon dozları sağlıklı karaciğerde sonu ölüme kadar gidebilen ve radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD) olarak bilinen ciddi ve çoğunlukla geri dönüşsüz bir enflamatuvar süreç başlatabilmektedir. Bu eşik değerinin altında terapötik etkinlik ancak testis tümörü metastazları ve bazı lenfoma lezyonlarında sağlanabilirken, karaciğerde çok daha yaygın olarak gözlenen adenokanser metastazlarında bu eşik değerden çok daha yüksek eksternal radyasyon dozlarına gereksinim duyulmaktadır. Ancak, RILD komplikasyonu riski nedeniyle eksternal radyoterapi bu hastalarda verilememektedir. Y-90 mikroküre tedavisi doğası gereği tümör seçici bir tedavi olması nedeniyle, çok ayrıntılı dozimetrik çalışma yapılmadan gerçekleştirilen uygulamalarda bile ortalama radyasyon miktarı 120 Gy olarak belirlenmektedir ve bu nedenle terapötik etkinliği eksternal radyoterapiden yüksektir (1).

Y-90 mikroküre tedavisi son yıllarda çok daha revaçta olan kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına da son derece uyum gösterebilen bir tedavi uygulamasıdır. Kişiselleştirilmiş tıp, bireyler arası farklılıkları dikkate alarak, tedavi edilecek bireye özgü mekanizmaları temel alan ve bu sayede tedavi etkinliğini yükseltirken, yan etki ve komplikasyon olasılığını olabildiğince azaltan tıbbi uygulamaları kapsar (2). Bu bağlamda, Y-90 mikroküre tedavisi henüz hasta seçimi aşamasından başlamak üzere, tüm tedavi planının ilgili hastaya özgü bir şekilde yapılması, tedavi uygulamasının birebir o hastanın tedavi planına göre modifiye edilmesi ve tedavi sonrası hasta yönetiminin yine hastaya özgü durumlar göz önüne alınarak yapılması dikkate alındığında kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ilkesine oldukça bağlı kalan bir tedavi yöntemi olmaktadır.

Bu yazıda Y-90 mikroküre tedavisinde kişiselleştirilmiş yaklaşımı kullanarak yan etkilerden korunma ve yan etki ve komplikasyon riskini mümkün olabildiğince azaltmak için neler yapılabileceği ana hatlarıyla anlatılacaktır.

## **Hasta Seçimi Aşamasında Kişiselleştirilmiş Uygulamalar ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri**

Teorik olarak Y-90 mikroküre tedavisi cerrahi şansı olmayan tüm primer ve metastatik karaciğer tümör tanılı hastalar için endike bir tedavi yöntemidir. Ancak, hasta seçiminde tedavinin etkinliğini arttırmak ve bununla birlikte yan etki ve komplikasyon riskini azaltmak için dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır.

Y-90 mikroküre tedavisi tümörü hedefleyen bir tedavidir ve asıl arzu edilen tedavi etkisi tümör dokusunda radyasyon hasarı oluşturup tümör hücrelerini yok etmektir. Ancak unutulmamalıdır ki hastayı karaciğerindeki tümör odaklarını yok ettikten sonra hayatta tutacak ve sağlıklı bir şekilde yaşamını devam ettirecek olan tedavi sonrası geriye kalan sağlıklı karaciğer dokusudur. Bu nedenle, tedavi öncesi hasta seçiminde karaciğer fonksiyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesi şarttır. Y-90 mikroküre tedavisi için ticari Y-90 mikroküre prospektüs bilgisi olarak bildirilen hasta seçim kriterleri arasında karaciğer transaminazlarının (alanin aminotransferaz (ALT)/serum glutamat-okaloasetat transaminaz (SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST)/SGOT) üst sınırın 5 katından yüksek olmaması, albümin değerinin 3 gr/dL'den düşük olmaması ve total bilirubin değerinin 2 mg/dL'den düşük olması bulunmaktadır (3,4). Aslına bakıldığında gerek karaciğer transaminazları gerekse albümin düzeyi karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için çok ideal belirteçler değildir. Ciddi bir karaciğer hasarı veya fonksiyon yetmezliği olmadan bu değerlerde anormallik çoğu zaman görülmeyebilir. Bu açıdan, laboratuvar incelemeleri mutlaka hastanın genel durumu ile birlikte değerlendirilmelidir. Laboratuvar değerleri uygun olmakla birlikte yatağa bağımlı, öz bakımını yapamayan, bilinci bulanık veya kapalı bir hastada tedavi planlanması hastanın mevcut prognostik beklentisi açısından bakıldığında çok mantıklı olmayacaktır. Bu nedenle, hasta seçimi aşamasında tedavi uygulayıcısı olan nükleer tıp doktoru ve girişimsel radyoloğun mutlaka hasta ile ayrıntılı olarak görüşmesi, gerektiğinde fizik muayene yapması ve hastanın beklentilerini öğrenmesi büyük önem taşımaktadır.

Hasta seçimi için serum total bilirubin düzeyleri de çok önemli rol oynamaktadır. Zira, tıpkı tümörler gibi karaciğer parankimi içerisindeki biliyer sistem hücreleri de arteriyel yoldan beslenmektedir ve bu nedenle Y-90 mikroküre tedavisinde biliyer sistemi ilgilendiren yan etkiler görülebilmektedir. Literatürde özellikle

hepatoselüler kanserli hastalarda portal ven trombozu varlığında bile total bilirubin düzeyi ne kadar düşük ise, tedavi yanıtının o kadar iyi olacağı; yüksek bilirubin değerli hastalara tedavi uygulanması durumunda da tedavi başarısı azalırken, yan etkilerin artacağı bildirilmiştir (5).

Y-90 mikroküre tedavisinde yan etkilerden korunmak için hasta seçiminde uygulanabilecek kişiselleştirilmiş yaklaşımlardan biri de o hastaya özgü görüntüleme yöntemleri kullanarak, hedef tümör dokusunun hem morfolojik hem de fonksiyonel özelliklerini ayrıntılı belirlemektir. Multidisipliner tümör konseyleri ve toplantılarda tedavi kararı verilen hastaların hemen hemen tamamında yakın dönemde yapılmış olan bir bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulunmaktadır. Ancak, çoğu zaman özellikle bu tedavi uygulanmayan merkezlerde gerçekleştirilmiş görüntüleme tetkikleri maalesef tümörün bazı özelliklerini yansıtamayabilmektedir. Bu gibi durumlarda, hastanın maruz kalacağı radyasyon dozunu ve tanısız tetkik maliyetini de hesaba katarak ancak çok yetersiz görüntü kalitesi olması durumunda tetkikin tekrarlanması hasta yararına olacağından istenebilir. BT veya MRG tetkiklerinden genellikle tümörün ayrıntılı morfolojik özellikleri ve karaciğerdeki yayılımı bilgisi çok net olarak anlaşılabilir. Y-90 mikroküre tedavisi ilk kullanıma girdiği yıllarda kabul gören tümörün karaciğere oranının %65 ve üzerinde olması durumunda tedavinin kontrendike olduğu görüşü, günümüzde tüm karaciğer yerine kişiselleştirilmiş Y-90 mikroküre tedavi uygulamaları yapılabildiği için artık mutlak bir kontrendikasyon olarak kabul görmemektedir. Önemli olan, o hasta özelinde ona uygulanacak tedaviye göre tedavi sonrası yeterli sağlıklı karaciğer hacminin ne olacağının bilinmesidir. Tedavi öncesi değerlendirmede anatomik görüntülemeler kadar fonksiyonel görüntülemelerin de büyük önemi vardır. Özellikle metastatik karaciğer hastalığında hastalara mutlaka florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT yapılması hem ekstrahepatik hastalık varlığını göstermesi hem de tedavi sonrası erken tedavi yanıtı değerlendirmeye baz teşkil etmesi bakımından önemlidir. Son yıllarda nükleer tıp alanında yaşanan gelişmelere paralel olarak artık çoğu merkezde rutin uygulamaya giren galyum-68 (Ga-68) DOTA peptid ile somatostatin reseptörü PET/BT ve Ga-68 prostat spesifik antijen (PSMA) PET/BT görüntüleme yöntemleri de sırasıyla nöroendokrin tümör ve prostat kanserli hastaların karaciğer metastazlarında Y-90 mikroküre tedavisi gündeme gelmesi durumunda uygulanmalıdır (6).

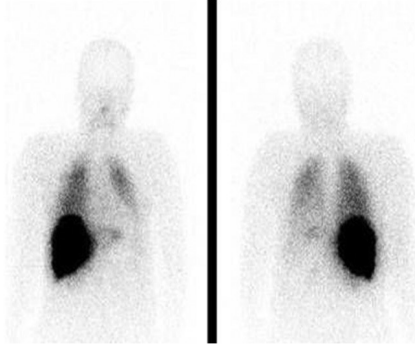
## **Tedavi Planı Aşamasında Kişiselleştirilmiş Uygulamalar ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri**

Tedaviye uygunluk değerlendirmesinin ikinci aşaması olan ve tedavi planı yapılan hepatik anjiyografi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi yöntemleri de kişiselleştirilmiş tedavi planı yapmak için çok uygun zemin oluşturmaktadır. Aynı seansta gerçekleştirilen bu iki farklı yöntem, aslında tüm tedavi sürecinin bir provası niteliğinde olup, tedavi verilmesi halinde olabilecek yan etki ve komplikasyonları da ön görmemizi sağlamaktadır.

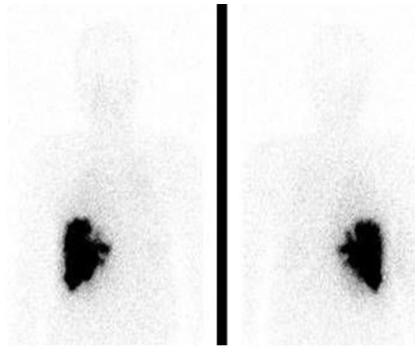
Hepatik anjiyografi sırasında tedaviyi uygulayacak olan girişimsel radyolog çok ayrıntılı bir anjiyografik yaklaşımla tümörün vaskülarizasyonunu ve tümör vaskülarizasyonu ile beraber karaciğerin sağlıklı bölgelerinin vaskülarizasyonunu belirler ve bu verilere göre o hastaya özgü en başarılı tümör hedeflemesi ile birlikte en az sağlıklı doku maruziyetine neden olacak tedavi planını yapmış olur. Dolayısıyla, hepatik anjiyografi tamamıyla gerçek zamanlı yapılan kişiselleştirilmiş bir uygulama olup, uygulamayı yapan girişimsel radyoloğun hastanın yararına olabilecek yaklaşımı bizzat kendisinin belirlediği bir planlama aşamasıdır. Burada girişimsel radyoloğun deneyimi planlama başarısını etkilemede büyük öneme sahiptir.

Anjiyografi sırasında tümörün hedeflenme başarısı ve tedavi uygulama şekline karar verilmesinin yanı sıra, olası gastrointestinal kaçak varlığının belirlenmesi de tedaviye bağlı ciddi gastrointestinal yan etkilerin önlenmesinde büyük rol oynar. Y-90 mikrokürelerin gastrointestinal organlara kaçacağı, ağır perforan ülser gelişimine neden olabilir. Sistik arter yoluyla safra kesesine Y-90 mikroküre kaçacağı kolesistite neden olabilir. Bu gibi yan etki ve komplikasyonları engellemek için çoğunlukla gastroduodenal arter ve sistik arter gibi arterler koil ile embolize edilir.

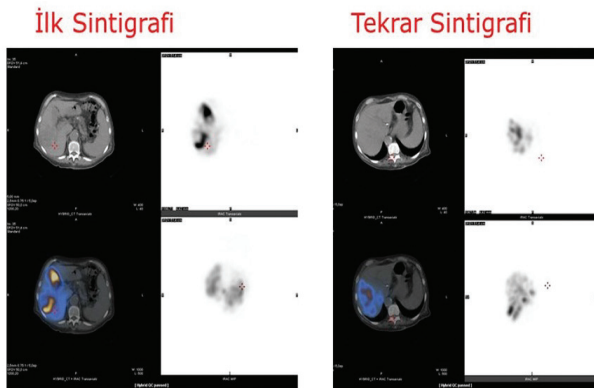
Hepatik anjiyografide aynı zamanda tedaviye engel olacak yüksek akciğer şantlarına neden olabilecek kubbe damarları da belirlenebilir. Bazı hastalarda hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde tedavi için kontrendikasyon oluşturacak derecede yüksek akciğer şant oranı hesaplandığında, anjiyografi tekrarlanır ve anjiyografide akciğer şantına sebep olan vasküler yapılar embolize edilerek veya ayrılarak tedavi alanının küçültülmesi pahasına tedavinin yapılabilir hale gelmesi de sağlanabilir (Şekil 1a, 1b, 1c). Bu ve benzeri uygulamalar, tedavi planı sırasında olası yan etkileri minimuma indirmek için o hastaya özgü kişiselleştirilmiş uygulamalardandır.



**Şekil 1. a)** Y-90 mikroküre tedavisi planlanan hepatoselüler kanser tanılı 65 yaşındaki erkek hastada hepatic arter perfüzyon sintigrafisi anterior (sol) ve posterior (sağ) planar görüntüleme bilateral akciğerlerde %36 olarak hesaplanan hepatopulmoner kaçak. Hasta bu nedenle tedaviye uygun bulunmamıştır



**Şekil 1. b)** Aynı hastada tekrarlanan anjiyografide pulmoner kaçığa sebep olan damarların bland embolizasyonu sonrası tekrarlanan hepatic arter perfüzyon sintigrafisi anterior (sol) ve posterior (sağ) görüntüleme pulmoner şant yüzdesi %3'e gerilemiştir ve hasta bu kişiselleştirilmiş yaklaşımla tedaviye uygun hale gelmiştir



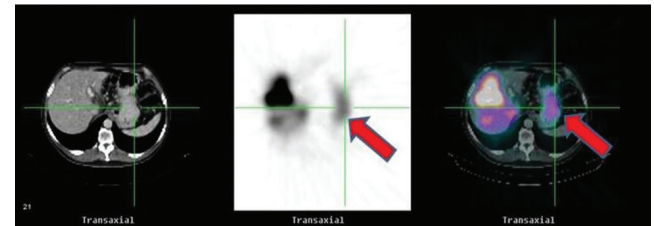
**Şekil 1. c)** İlk hepatic arter perfüzyon sintigrafisi (sol) ve tekrarlanan hepatic arter perfüzyon sintigrafisi kesitsel görüntülerinde (sağ) hastada tedavi kapsama alanınınin tedaviye mümkün hale getirmek üzere yapılan bland embolizasyon işlemine bağlı olarak küçüldüğü gözlenmektedir

Hepatic arter perfüzyon sintigrafisi de tedavi planında kişiselleştirilmiş uygulamalara zemin hazırlayan bir planlama işlemidir. Nadir olmayarak anjiyografide gastrointestinal sisteme kaçak olmamasına rağmen sintigrafide saptanabilen bazı kaçaklarla karşılaşmak mümkündür (Şekil 2a ve 2b). Bu gibi durumda izlenecek ideal yol, girişimsel radyolog ile nükleer tıp hekiminin hem sintigrafi hem de anjiyografi görüntülerini birlikte tekrar değerlendirmeleridir. Kaçağa sebep olabilecek ve anjiyografide gözden kaçmış küçük bir arter tespit edilmesi durumunda hastaya yeniden planlama anjiyografisi uygulanabilir ve bu anjiyografi sırasında tespit edilen dal mümkünse koil ile embolize edilir. Şayet şanta neden olan arter dalı koil-embolizasyon yapılamayacak kadar ince bir dal ise, o arter dalı atlanarak, daha distal kesimden yeni bir tedavi planı yapılır. Böylece hasta olası gastrointestinal yan etkilerden korunmuş olunur.

Hepatic arter perfüzyon sintigrafisinin optimizasyonu tedavinin etkinliği ve güvenliği açısından büyük önem taşımaktadır. Sintigrafide kullanılan Tc-99m-makroagregre albümin (MAA) *in vivo* ayrışma sebebiyle serbest Tc-99m'ye ayrışabilir ve bu durum özellikle



**Şekil 2. a)** Y-90 mikroküre tedavisi planlanan kolorektal kanser karaciğer metastazı tanılı 55 yaşındaki hastada tedavi öncesi planlama anjiyografisinde gastrointestinal kaçak lehine kontrast geçişi izlenmemektedir



**Şekil 2. b)** Aynı hastanın hepatic arter perfüzyon sintigrafisi SPECT/BT transaksiyel kesitsel görüntülerinde anjiyografide saptanamayan küçük bir arter dalından gastrik kaçak görünümü (oklar)

gastrik bölgede yanılılıkla kaçak olarak yorumlanabilir. Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışması enjeksiyondan 1 saat sonra artmaktadır. Bu nedenle, anjiyografi işleminde Tc-99m-MAA enjeksiyonunu takip eden 1 saat içinde hepatic arter perfüzyon sintigrafisinin yapılması yanlış yorumlamalara engel olması bakımından çok önemlidir. Sintigrafi optimizasyonu için serbest Tc-99m'nin sekrete edileceği glandüler organlardan sekresyonu inhibe edecek yaklaşımlar da kullanılmalıdır. Bu amaçla, anjiyografi öncesinde 200 cc perklorat solüsyonu hastaya oral yoldan verilebilir. Literatürde oral perklorat uygulaması ile sintigrafide Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışmasına bağlı olarak sekrete edilen serbest Tc-99m ile gerçek Tc-99m-MAA kaçığının ayırt edilmesinde başarılı olduğu belirtilmektedir. Perklorat uygulaması hastalar tarafından kolay tolere edilen çok pratik bir yaklaşım olduğu için rutin olarak uygulanması önerilmektedir (6,7).

Her ne kadar Tc-99m-MAA Y-90 mikrokürelerin biyodağılımını öngörmek için ideal bir ajan olmasa da şu an itibarıyla Y-90 mikroküre tedavi planı için alternatif başka bir yol bulunmamaktadır. Literatürde bazı çalışmalarda Tc-99m-MAA ile planar görüntüler üzerinden yapılan hesaplamalarda akciğer şant oranının olduğundan yüksek olarak hesaplandığı; tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüler üzerinden yapılan hesaplamalarda da daha az sıklıkta olmakla birlikte yüksek hesaplamaların gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Ancak yine de, daha iyi özellikte bir radyofarmasötik elde edilene kadar, Tc-99m-MAA ile hepatic arter perfüzyon sintigrafisinin yapılması hem ticari Y-90 mikrokürelerin prospektüslerinde hem de güncel literatürde önerilmektedir (3,4,8).

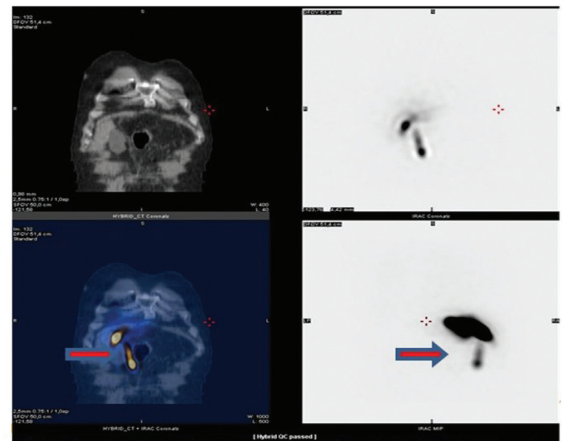
Tedavi planlama sırasında yan etki ve komplikasyon olasılığını azaltmanın bir yolu da hepatic arter perfüzyon sintigrafisi planar görüntülemeye SPECT/BT hibrid görüntülemenin eklenmesidir. Literatürde hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde SPECT/BT hibrid görüntülemenin gastrointestinal aktivite kaçaklarının belirlenmesinde planar ve sadece SPECT görüntüleden daha başarılı olduğu bildirilmiştir (9). SPECT/BT hibrid görüntülemenin BT bileşeni sayesinde gastrointestinal sistemde karaciğer dışı aktivite tutulumlarının tam anatomik lokalizasyonunu yapmak mümkün olmaktadır.

SPECT/BT hibrid görüntülemenin bir diğer yararı da karaciğer içi Y-90 mikroküre dağılımını anatomik olarak da değerlendirmeye imkan tanımasıdır. Bu nedenle, hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde mümkünse SPECT/BT hibrid görüntülemenin eklenmesi önerilir.

Tedavi planlama için yapılan hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde çok nadir olmayarak falsiform arter trasesi boyunca karın ön duvarına çoğunlukla supraumbilikal deri altı yumuşak dokuya kaçak bulgusu gözlenebilmektedir (Şekil 3). Falsiform arter aracılığıyla karın ön duvarına kaçak saptanması durumunda Y-90 mikroküre tedavisi sonrası deri altı enflamasyon ve radyasyon hasarı gelişme riskine karşı tedavi sırasında karın ön duvarına soğuk kompres uygulaması ile vazospazm yapılması önerilir. Literatürde falsiform ligament boyunca karın ön duvarına kaçak olan hastalarda ciddi bir yan etki ve komplikasyon görülmemesi nedeniyle falsiform arterin koil ile embolizasyonu önerilmemektedir (10).

### Radyomikroküre Tipi Seçimi ve Tedavi Dozu Belirleme Aşamasında Kişiselleştirilmiş Uygulamalar ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri

Y-90 mikroküre tedavisi için Y-90 reçine mikroküreler ve Y-90 cam mikroküreler ticari olarak ülkemizde mevcuttur. Aslında mevcut kılavuzlarda herhangi bir mikroküre tipi için özellikle önerilen bir tercih sebebi açıkça belirtilmemiş olmakla birlikte, rutin uygulamada her bir mikroküre tipinin kendine özgü özellikleri, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımına göre klinik tercihte bir diğer mikroküre tipine görece öncelik sağlayabilmektedir. Örnek vermek gerekirse, Y-90 reçine mikrokürelerin kontrastla beraber kontrollü şekilde



**Şekil 3.** Y-90 mikroküre tedavisi planlanan 64 yaşında kolanjiyoselüler kanser tanılı hastada hepatic arter perfüzyon SPECT/BT kesitsel görüntülerinde falsiform arter trasesi boyunca umbilikus düzeyinde deri altı yumuşak dokuya kaçak görünümü (oklar). Hastaya abdominal soğuk kompres uygulamasıyla Y-90 mikroküre tedavisi verilmiş ve herhangi bir yan etki ve komplikasyon gözlenmemiştir

enjekte edilebilir olması reflü olasılığı yüksek küçük damar uygulamalarında bazı olgularda uygulamayı yapan girişimsel radyolog tarafından tercih nedeni olabilmektedir. Benzer şekilde, daha az sayıda mikroküre ile daha homojen bir radyasyon dozu dağılımı sağlama özelliğinden dolayı radyasyon segmentektomi uygulamalarında bazı uygulayıcılar tarafından Y-90 cam mikrokürelerin avantaj sağlayabileceği vurgulanmaktadır. Ancak, gerek Y-90 reçine gerekse Y-90 cam mikroküreler kabul edilmiş kılavuzlar dikkate alındığında hem primer hem de metastatik karaciğer tümörlerinin tedavilerinde aynı klinik durumlar için kullanımı mümkün olan tedavi araçları olup; tek bir mikroküre tipini işaret eden ve klinik üstünlüğünü vurgulayan bir kılavuz bulunmamaktadır. Dolayısıyla, uygun hasta seçimi ve her bir mikroküre tipinin şartı olan hazırlık basamaklarına titizlikle uyulması durumunda Y-90 reçine ve Y-90 cam mikrokürelerin benzer klinik etkiye sahip oldukları kabul edilmektedir (11,12,13,14,15,16). Yan etki profilleri bakımından sadece hepatoselüler kanserli hastalarda yapılan kapsamlı literatür meta-analiz çalışmasında, pulmoner ve gastrointestinal yan etki görülme olasılığı bakımından Y-90 cam mikrokürelerin Y-90 reçine mikrokürelere kıyasla daha güvenli olduğu bildirilmiştir (17). Ancak bu konuda diğer tümör tiplerindeki yan etki profili karşılaştırılan kapsamlı bir çalışmaya gereksinim vardır.

Y-90 mikroküre tedavisinde tedavi dozu belirleme radyomikroküre tipine göre farklılık gösterebilen farklı yöntemlerle yapılabilmektedir.

### Y-90 Cam Mikroküreler için Tedavi Dozu Belirleme

Y-90 cam mikrokürelerin karaciğerde oldukça homojen dağıldığı kabul edilerek karaciğer hacmini dikkate alan bir tedavi aktivitesi hesaplama formülü önerilmektedir. Bu hesaplama yönteminde tümör için hedef radyasyon dozu tam olarak bilinmemekle beraber, hepatik fibrozis riskini en aza indirmek için 100-120 Gy radyasyon verecek aktivite hesaplanması amaçlanır. Y-90 cam mikroküreler için tedavi aktivitesi belirlemede önerilen formül:

Aktivite (GBq): doz (Gy) x karaciğer kütlesi (kg)/50

Y-90 cam mikrokürelerde tedavi aktivitesi belirlenmesi için karaciğer lob ve/veya segment hacmine ve hepatopulmoner şant oranına dayanan ve basit internal dozimetrik yaklaşımı temel alan pratik bir yöntem rutin uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi dozu belirlemede hesaplamayı kolaylaştırmak için geliştirilen

yazılım sayesinde hastanın tedavi verileceği karaciğer lob hacmi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi verilerinden elde edilen hepatopulmoner şant oranı kullanılarak ve dokuya verilecek radyasyon dozunun ortalama 120 Gy olması öngörülerek tedavi dozu pratik bir şekilde hesaplanabilmektedir (4).

Bununla birlikte, kişiselleştirilmiş yaklaşım ile uygun hastalarda palyatiften çok küratif amaç ile çok daha distalden uygulamalar yapılması mümkündür. Radyasyon segmentektomi gibi kişiselleştirilmiş yaklaşımlarda bu formüle göre hesaplanan aktivitede tümör dokusuna çok daha yüksek dozlarda radyasyon verilmesi mümkün olmaktadır (18).

### Y-90 Reçine Mikroküreler için Tedavi Dozu Belirleme

Y-90 reçine mikrokürelerde hastaya verilecek tedavi aktivitesinin belirlenmesi "vücut yüzey alanı" ve "partisyon modeli" yöntemlerine dayanan yöntemlerle yapılabilir.

#### Vücut Yüzey Alanına Dayanan Doz Belirleme

Vücut yüzey alanına dayanan hesaplama oldukça pratik bir hesaplama yolu olup, hastanın boy ve vücut ağırlığından hesaplanan vücut yüzey alanı ve tümörün karaciğerdeki hacimsel invazyon oranı (tümör/karaciğer oranı) verilerine dayanan formülle belirlenir (3):

Aktivite (GBq): [Vücut yüzey alanı (m<sup>2</sup>) -0,2] + tümör hacmi/tümör hacmi + karaciğer hacmi

Bu formülde yer alan karaciğer ve tümör volümleri hastanın tedaviye uygunluk değerlendirmesinde yapılmış olan BT, MRG veya SPECT/BT görüntülemelerinden hesaplanır. Vücut yüzey alanına dayanan Y-90 reçine mikroküre tedavi dozu hesaplama yönteminde karaciğer fonksiyonu sınırdan olan hastalarda hesaplanan dozun %10-20 azaltılması önerilmektedir. Ayrıca, hepatopulmoner şant oranına göre de gerekli doz azaltımlarının yapılması önerilmektedir (Tablo 1). Bu sayede akciğer şanti yüksek bulunan hastalarda akciğer fibrozisi gelişme riski azaltılmış olmaktadır.

**Tablo 1. Y-90 reçine mikroküre tedavisinde hesapla belirlenen akciğer şant oranına göre önerilen tedavi doz azaltım yüzdeleri**

Hesaplanan akciğer şant oranı	Tedavi dozu azaltım önerisi
<%10	Yapılmasına gerek yoktur
%10-15	%20
%15-20	%40

### Partisyon Modeline Dayanan Tedavi Aktivitesi Belirleme

Bu yöntemin amacı tümöre maksimum yoğunlukta doz verilirken, tümör dışında kalan karaciğer parankimine mümkün olan en düşük dozun verilmesidir. Bu yöntem "medikal internal radyasyon doz" (MIRD) kuramsal temellerine dayanır ve tümör ve tümördışı karaciğer dokusunu ayrı ayrı hesaba katar. Partisyon modelinde Y-90 mikroküre tedavi dozu şu şekilde hesaplanır:

- BT, MRG veya SPECT/BT yöntemlerinden herhangi biriyle tümör ve tümör-dışı karaciğer hacimleri hesaplanır.

- Tc-99m-MAA hepatik arter perfüzyon sintigrafisi SPECT ya da SPECT/BT görüntüleri kullanılarak tümör ve tümör-dışı karaciğer dokusunun alacağı aktivite oranı (T/N) hesaplanır: T/N: (tümör aktivitesi/tümör kütlesi) / (karaciğer aktivitesi/karaciğer kütlesi)

- Akciğer (hepatopulmoner) şant oranı planar Tc-99m-MAA hepatik arter perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanır.

Bu parametreler hesaplandığında aşağıdaki formül kullanılarak Y-90 reçine mikroküreler için partisyon modeline göre tedavi dozu hesaplanmış olur:

$A(GBq) = D \text{ karaciğer} [(T/N \times \text{tümör kütlesi}) + \text{karaciğer kütlesi}] / 49670$  (1-akciğer şant %/100)

D karaciğer: karaciğer için Gy cinsinden nominal dozdur.

Partisyon modeli kullanıldığında, D değerinin karaciğer rezervi yeterli olan hastalarda tümör-dışı karaciğer parankiminde 80 Gy'yi, sirotik hastalarda ise tümör-dışı karaciğer için 70 Gy'yi geçmemesi gerekmektedir. Hesaplanan dozda %40 azaltma yapılması da önerilir. Akciğerlere verilecek radyasyon dozu 25 Gy'yi geçmemelidir. Tümöre verilecek doz için ise bir üst sınır bulunmamaktadır (1,19,20).

Modifiye edilmiş partisyon modelleri ve MIRD dozimetrisi hem Y-90 reçine mikroküreler hem de Y-90 cam mikroküreler için kullanılabilir. Partisyon modeli, kişiselleştirilmiş yaklaşım için en uygun doz belirleme yöntemidir. Tümör için verilebilecek bir üst sınır olmaması, doz sınırının sadece tümör-dışı karaciğer için geçerli olması nedeniyle, diğer doz hesaplama yöntemleri ile hesaplanması mümkün olmayan daha karmaşık tedavi dozlarının bu yöntemle hesaplanması ve tedavi planının şekillendirilmesi mümkün olmaktadır. Bu sayede, tümör

dozu olabilecek en yüksek doza çıkartılırken, normal karaciğer dozu yan etki ve komplikasyon riskinin çok düşük olacağı sınırlarda tutulabilmektedir.

### Tedavi Uygulama Aşamasında Kişiselleştirilmiş Yaklaşım ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri

Y-90 mikroküre tedavisine güncel kılavuz ve algoritmalarda palyatif amaç için uygulanan tedaviler arasında alternatif tedavi olarak yer verilse de, son yıllarda kişiselleştirilmiş yaklaşım ile uygun hastalarda küratif amaç için de uygulamaları literatürde yer almaya başlamıştır. Bir segmente sınırlı hastalıkta diğer küratif amaçlı tedavilerin uygun olmadığı olgularda, tümöre çok daha yüksek doz radyasyon verilerek o segmentte radyasyon nekrozu gelişmesi amaçlanmaktadır. Bu uygulama şekline radyasyon segmentektomi yaklaşımı adı verilmektedir. Radyasyon segmentektomi sadece bir segmenti veya segmentin bir bölümünü kaplayan malign hastalıkta ve sadece o bölgeyi besleyen arter yoluyla Y-90 mikrokürelerin verilmesinin mümkün olduğu hastalara uygulanabilmektedir. Sınırlı bir alana içeriden çok yüksek radyasyon dozları verilmesine imkan tanıdığı için bu şekilde uygulanan Y-90 mikroküre tedavisi küratif amaç taşımaktadır (18). Bu sayede, tümörde tedavi etkinliği maksimum olurken, yan etki ve komplikasyon gelişme riski minimumda tutulabilmektedir.

Tüm sistemik ve lokal tedavilerin verildiği ve buna rağmen hastalık progresyonunun olduğu hastalarda kurtarma tedavisi şeklinde uygulanan Y-90 mikroküre tedavisi benzer endikasyonla uygulanan TAKE tedavisi ile karşılaştırıldığında, progresyonsuz sağkalım ve/veya toplam sağkalım yönünden anlamlı bir farkı bulunmamış olmakla birlikte, Y-90 mikroküre tedavisinin tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonlar açısından TAKE'den üstün olduğu bildirilmektedir. Geniş çaplı tümör odaklarında TAKE sonrası yüksek oranda abse gelişimi söz konusu olabilirken; Y-90 mikroküre tedavisinde bu oran çok düşüktür. TAKE'de tedavi mekanizması embolizasyon olduğu için hemen hemen tüm hastalarda uygulama sonrası post-embolizasyon sendromu görülebilirken; Y-90 mikroküre tedavisinin tedavi edici mekanizması embolizasyon olmadığından bu komplikasyon hemen hemen hiç görülmemektedir. Bu nedenle, kurtarma tedavisi amacıyla önerilen lokal tedaviler arasında özellikle multipl ve geniş boyutta tümör odakları olan hastalarda her ne kadar algoritmalarda aynı derecede öneriye sahip olsalar da Y-90 mikroküre tedavisi TAKE'ye tercih edilmektedir (21,22).

Y-90 mikroküre tedavisinin kişiselleştirilmiş uygulamalar kapsamında bir başka kullanım alanı cerrahiye ve transplantasyona köprü amaçlı kullanımıdır. Karaciğer tümörlerinin kür amaçlı tedavi şekli cerrahi ve/veya uygun olan hastalarda transplantasyondur. Küçük bir alana sınırlı hastalık durumunda cerrahiye alternatif olarak radyofrekans ablasyon (RFA) tedavisi de küratif amaçlı yapılan tedaviler arasında önerilmektedir. Ancak, genel olarak oligometastatik olgu tanımına uymayacak derecede yaygın metastazı olan olgularda veya sınırlı hastalık olmasına rağmen büyük vasküler yapıların ya da safra kanallarının yakın komşuluğunda bulunan lezyonlarda RFA'nın uygulanması önerilmemektedir. Y-90 mikroküre tedavisi seçilmiş bu olgularda, tümör yükünün azaltılması ve hastanın cerrahiye uygun duruma getirilmesi amacıyla uygulanabilmektedir. Y-90 mikroküre tedavisi sonrası yapılacak cerrahiler segmentektomi veya lobektomi olabileceği gibi uygun hastalarda transplantasyon da yapılması mümkün olmaktadır (23)

Tedavi uygulaması sırasında tedavi planına harfiyen uyulması Y-90 mikroküre tedavisine bağlı yan etki ve komplikasyonların azaltılmasında kilit rol oynamaktadır. Tedavi sonrası erken dönemde en sık gözlenen konstitüsyonel yan etkilerden korunmak veya şiddetini azaltmak amacıyla hastalara analjezik ve antipiretik premedikasyonu yapılması önerilmektedir.

### **Tedavi Sonrasında Kişiselleştirilmiş Yaklaşım ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri**

Y-90 mikroküre tedavisi verildikten sonra Y-90 saf beta yayıcı bir radyonüklid olduğundan ve karaciğere lokal verilen bir tedavi olduğundan tedavi sonrasında hastalarda özel bir radyasyon güvenliği tedbiri almak gerekmemektedir. Y-90 mikroküre tedavisi sonrası hasta kanama kontrolü için birkaç saat izlendikten sonra tıpkı planlama anjiyografi işleminde olduğu gibi taburcu edilebilir. Ancak, hastaların büyük çoğunluğunun terminal dönem kanser hastaları olmaları ve ek dahili sorun bulunma olasılığı yüksek bir hasta grubu olması nedeniyle olanakların elverdiği ölçüde hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilmektedir. Bu nedenle çoğu merkezde hastalar tedavi sonrası en azından 1 gün yatırılarak izlem altına alınmaktadır. Tedavinin erken yan etkilerinden olan bulantı-kusma ve ateş yüksekliğine karşı tedavi günü hastaya antipiretik ve antiemetik, anti-asit ilaçlar verilmesi önerilmektedir. Hastalarda tedavi sonrasında da aynı ilaçlara devam edilir ve hastaların tam kan sayımı ve başta hepatobiliyer fonksiyonları olmak üzere biyokimyasal değerleri takip

edilir. Tedavinin esas etki mekanizması embolizasyon olmayıp, internal radyoterapi olduğu için TAKE işlemleri sonrası sık olarak gözlenen post-embolizasyon sendromu benzeri durumlarla hemen hemen hiç karşılaşmadığı için hastalar çoğunlukla tedavinin ertesi günü herhangi bir semptom ve bulgu olmaksızın taburcu edilebilir. Hastalardan haftalık olarak 1 ay süresince tam kan sayımı ve kan biyokimyası kontrolü yapılması erken dönem yan etki ve komplikasyon gelişiminin erken tanısı açısından önerilmektedir. Tedaviden sonraki 4-6. haftalarda kişiselleştirilmiş yaklaşım dahilinde endikasyon bulunan hastalarda erken tedavi yanıtı belirleme amacıyla FDG-PET/BT veya metastatik hastalarda tümör cinsine uygun şekilde FDG dışı başka radyofarmasötiklerle PET/BT görüntüleme yapılması önerilir. Tedaviden sonraki 2-3. aylarda BT ve/veya MRG ile tedavi yanıtı değerlendirmesi yapılır (1,6).

Tedavi sonrası kişiselleştirilmiş yaklaşım dahilinde aynı zamanda multidisipliner tümör konseylerinde hastanın tedavi yanıtı değerlendirilip, bundan sonraki aşamada aynı tedaviye devam edilip edilmeyeceği veya başka tedavilerle kombine edilip edilmeyeceği kararı alınması önerilir. Bu kararların alınmasında hastada mevcut yan etki ve komplikasyonlar veya yan etki ve komplikasyon geliştirme riskleri kilit rol oynamaktadır.

### **Sonuç**

Y-90 mikroküre tedavisi dayandığı kuramsal temele bağlı olarak benzeri pek çok lokal tedaviye kıyasla son derece etkili ve yan etki ve komplikasyon olasılığı çok daha düşük bir tedavi uygulamasıdır. Y-90 mikroküre tedavisinin bir diğer özelliği de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı için çok uygun bir tedavi şekli olmasıdır. Tedavi öncesinde hasta seçimi, tedavi uygunluk değerlendirmesi, tedavi planı, tedavi uygulaması ve tedavi sonrasında kişiselleştirilmiş yaklaşımla olası yan etki ve komplikasyon riskinin en aza indirilmesi mümkündür.

### **Kaynaklar**

1. Bozkurt MF, Salanci BV, Uğur Ö. Intra-arterial radionuclide therapies for liver tumors. *Semin Nucl Med* 2016;46:324-339.
2. Bozkurt MF, Özcan Z. The evolving role of nuclear medicine and molecular imaging: theranostics and personalized therapeutic applications. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2018;27:1-2.
3. Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Sirtex Medical Limited, Australia. Available at: [http://www.sirtex.com/usa/\\_data/page/549/TRN-US-0320for20 US1.pdf](http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/TRN-US-0320for20 US1.pdf)

4. TheraSphere yttrium-90 glass microspheres users manual. MDS Nordion, Ottawa, ON, Canada. <http://www.nordion.com/therasphere/physicians-package-insert/package-insert-eu-en.pdf>
5. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
6. Bozkurt MF. Karaciğer Tümörlerinde Radyonüklid Tedavi Yaklaşımları. In: *Radyonüklid Tedavi, Birinci Baskı*, Bekiş R, Polack B, Bozkurt MF (eds). O'Yayinevi, 2019. Sayfa. 125-160.
7. Sabet A, Ahmadzadehfar H, Muckle M, et al. Significance of oral administration of sodium perchlorate in planning liver-directed radioembolization. *J Nucl Med* 2011;52:1063-1607.
8. Kallini JR, Gabr A, Hickey R, et al. Indicators of lung shunt fraction determined by technetium-99 m macroaggregated albumin in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:1213-1222.
9. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, et al. The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 2010;51:1206-1212.
10. Ahmadzadehfar H, Möhlenbruch M, Sabet A, et al. Is prophylactic embolization of the hepatic falciform artery needed before radioembolization in patients with 99mTc-MAA accumulation in the anterior abdominal wall?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1477-1484.
11. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1393-1406.
12. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research And Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
13. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012;23:vii41-8.
14. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17:29-37.
15. NICE Organization Website. Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/mib63/chapter/technology-overview>. Accessed online 20.04.2018.
16. NCCN Guidelines Website: Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Accessed online 20.04.2018.
17. Kallini JR, Gabr A, Thorlund K, et al. Comparison of the adverse event profile of thespheres® with sir-spheres® for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Cardiovasc. Intervent Radiol* 2017;40:1033-1043.
18. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:163-171.
19. Cremonesi M, Ferrari M, Bartolomei M, et al. Radioembolization with 90Y-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2088-2096.
20. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:792-800.
21. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, et al. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2009;21:224-230.
22. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Brunch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116:1305-1314.
23. Wright GP, Marsh JW, Varma MK, Doherty MG, Bartlett DL, Chung MH. Liver resection after selective internal radiation therapy with yttrium-90 is safe and feasible: a bi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:906-913.





# Radyoembolizasyon Tedavisinde Yanıt Değerlendirme: Tuzaklar ve Standardizasyon

## Assessment of Radioembolization Treatment Response: Standardization, Tips & Tricks

© Abdullah Yakupoğlu

T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Güncel ve gelişmekte olan radyoembolizasyon tedavisi yanıt değerlendirmesinde değişik kılavuzlar kullanılmaktadır. Ancak radyoembolizasyon tedavisi yapılan hastaların belirgin bir heterojenite göstermesi ve özellikle 5 cm'den büyük veya infiltran özellikte tümörlerin yanıt değerlendirmesi oldukça zor olmaktadır. Ayrıca erken dönemde tedavi edilen bölgedeki radyasyon etkileri göz önüne alındığında rezidü/nüks tümöral doku tanınmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Multidisipliner bir yaklaşımla hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki kliniği, kan tetkikleri, tümör belirteçleri, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografi (PET)/BT, PET/MR gibi görüntülemeleri ile birlikte değerlendirilmesi yanıtın doğrulanmasında katkı sağladığı bir gerçektir. Bu derlemenin amacı karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinin radyoembolizasyon tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmesindeki kişisel tecrübelerimizi mevcut literatür ışığında tartışmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoembolizasyon, lokorejyonel tedavi, yanıt değerlendirme, görüntüleme

### Abstract

Different guidelines are used to assess the response to contemporary radioembolization treatment. Nonetheless, striking heterogeneity of patients and especially tumors larger than 5 cm or infiltrative in nature may pose tremendous problems. Moreover, radiation effects on imaging in early stages complicate confirmation of local recurrences/residual tumor. Therefore, multidisciplinary approach that will take into account the patient's pre-/post-treatment radiological and laboratory data is indispensable. In this review, our personal experience on evaluation of radioembolization treatment response is discussed in the light of data based on literature.

**Keywords:** Radioembolization, locoregional therapies, response evaluation, imaging

### Giriş

Hepatosellüler karsinoma (HCC) karaciğerin en sık görülen primer kanseri olup dünyada kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü sebebidir (1). HCC yıllık bir buçuk milyonun üstünde ölümden sorumlu olup bu sayı gittikçe artmaktadır (2). Karaciğer transplantasyonu ve

rezeksiyonu küratif tedavi olmakla birlikte çoğu hasta tanı anında ileri evrededir (3). Transplantasyona uygun olan ve transplantasyon listesine alınan hastaların %25'ine kadar olan bir bölümünde tümör progresyonu dahil değişik nedenler ile transplantasyon yapılamadığı bilinen bir gerçektir (4). Cerrahi rezeksiyon küratif bir

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Abdullah Yakupoğlu, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** abduallah.yakupoglu@florence.com.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5840-687X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

tedavi olmakla birlikte eşlik eden karaciğer hastalığı ve komorbiditeler nedeni ile ancak seçilmiş az sayıda hastada uygulanabilmektedir. Ayrıca cerrahi sonrası iki yıllık takiplerde %50 rekürans bildirilmektedir (5). Sorafenib tedavisinin ileri evre HCC hastalarında sağkalımda fayda sağladığı gösterilmiştir (6,7). Lokorejyonel tedaviler (LRT) tümöral dokuya termal, kimyasal, radyoaktif toksik doz ile tedavi sağlamakta ve normal dokuda minimal toksisiteye yol açmaktadır. HCC tedavisinde radyoembolizasyonun palyatif tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir (8,9,10,11,12).

İntrahepatik kolanjiokarsinom (ICC) intrahepatik biliyer traktüs epitelyal hücrelerinden kaynaklanan, primer karaciğer tümörlerinin %10'unu oluşturan 1-2/100.000 insidansı olan karaciğerde ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Asya ülkelerinde daha sıklıkla gözükme ile birlikte batı dünyasında son iki dekatta insidansı artış göstermektedir (13,14). ICC'de cerrahinin (marjinal negatif rezeksiyon) en iyi tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir. Ancak tanı anında hastaların büyük bir bölümü lokal ileri evre olup, santral lokalizasyondaki cerrahi uygunsuzluk ve metastatik yayılım nedeni ile cerrahi yapılamamaktadır. İleri evre ICC'de ABC-02 çalışma sonuçlarından sonra sisplatin ve gemcitabine ikili kemoterapi seçeneği standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (faz 3 çalışma sisplatin-gemcitabine kombinasyonu gemcitabine monoterapisine üstünlük göstermiştir) (15,16,17). Cerrahiye uygun olmayan lokal ileri evre ICC hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin lokal kontrol sağlama açısından fayda gösterdiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar radyoembolizasyon ile eş zamanlı yapılacak sistemik tedavinin avantaj sağladığını göstermiştir (18,19).

Kolorektal kanser (CRC) sıklıkla karaciğere metastaz yapmaktadır ve karaciğer metastazları majör ölüm nedenini oluşturmaktadır (20). Metastatik CRC tedavisinde folinic acid-5-fluorouracil-oxaliplatin ve folinic acid- 5-fluorouracil-irinotecan (FOLFIRI) kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Fluorouracil bazlı kemoterapiye vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörü-bevacizumab eklenmesinin sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (21). KRAS mutasyonu olmayan CRC hastalarında FOLFIRI bazlı kemoterapiye epidermal büyüme faktör inhibitörü-cetuximab eklenmesinin sağkalımı arttırdığı bilinmektedir (22). Metastatik CRC hastalarının küçük bir bölümü (%10-%20) cerrahi rezeksiyona uygundur (23). Karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu uzun dönemde (>10 yıl) hastaların %16'sında kür sağlamaktadır (24). Cerrahiye uygun olmayan ve özellikle kemoterapi sonrasında progresyon

saptanmış karaciğerle sınırlı veya karaciğer dominanslı metastatik CRC hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin lokal hastalık kontrolünde iyi bir seçenek olduğu bilinmektedir (25).

Cerrahiye uygun olmayan nöroendokrin tümör, meme, akciğer, mide, pankreas, gastrointestinal stromal tümör, tiroid, malign melanom gibi metastatik karaciğer (sadece karaciğer veya karaciğer dominanslı hastalık) hastalarında radyoembolizasyon tedavisinin umut verici yanıtları olduğu çalışmalardan bilinmektedir (26).

Radyoembolizasyon uygulanmış hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde değişik kılavuzlar kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntülemelerde morfolojik metodoloji olarak solid tümörlerde tedavi yanıt değerlendirilmesi kriteri RECIST halen HCC tedavi yanıt değerlendirme standardı olarak kullanılmaktadır (27,28). Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu ve RECIST tümör nekroz alanını dikkate almadan boyut ölçümüne göre yanıt değerlendirmesini tavsiye etmektedir (29,30). Tedaviden 5-6 ay sonrasında tümör çevresindeki parankimin normal rejenerasyonu ile birlikte boyutsal yanıt görülmektedir (31,32). Yanıt değerlendirmedeki limitasyonlardan dolayı RECIST ve the European Association of the Study of the Liver (EASL) kılavuzu olmak üzere iki yeni klasifikasyon geliştirilmiştir (28,29,30,33,34). Özellikle HCC hastalarında, EASL kılavuzu sadece kontrastlanan tümör dokusunun ölçümünü tavsiye etmektedir (35,36). EASL tedavi yanıt değerlendirmesi ise erken dönem nekroz için belirteçtir (31,32).

Bu derlemenin amacı karaciğerin primer ve sekonder tümörlerinin radyoembolizasyon tedavi sonrasındaki yanıt değerlendirmesini mevcut literatür ışığında tartışmaktır.

### **Radyoembolizasyon Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme**

Radyoembolizasyon tedavisi yapılmış hastalarda kontrastlı multifazik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) yanıt değerlendirmede en sık kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Yapılan çalışmalarda kontrastlı ultrasonografik inceleme (US) özellikle lokorejyonel tedavi uygulanmış karaciğer tümörlerinde duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir takip yöntemi olarak bildirilmektedir (37). BT ve MR kullanımı merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte BT görüntülemenin hasta kooperasyonunun sınırlı olduğu olgularda ve asit varlığında avantaj sağladığı bilinmektedir (38).

Optimal BT görüntüleme multidedektör BT cihazlarında kontrastsız, arteriyel kontrastlı, portal faz kontrastlı ve venöz faz kontrastlı multifazik çekimler yapılarak gerçekleştirilmektedir. Bu sayede karaciğerdeki primer ve sekonder tümörlerin tanınma oranı değerlendirilmesindeki doğruluk oranı artmaktadır.

MRG görüntülemesinde multifazik kontrastlı görüntüler alındığında primer ve sekonder karaciğer tümörlerinin tanınmasında sensitivite BT'ye göre artmakla birlikte spesifite %100'e yaklaşmaktadır (39).

Böbrek yetmezliği ve kreatinin değerlerinde yükseklik olan hastalarda BT ve MRG görüntülemelerinde kontrast kullanımına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda kontrast kullanımında bir kontraendikasyon durumu var ise MRG görüntülemesinde standart olarak kullanılan T1 in- and opposed- faz sekansları, T2 ve yağ baskılamalı T2 sekanslarının ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme DWI sekanslarının tanıda BT'ye göre avantaj sağlayacağı unutulmamalıdır (40,41).

### Radyoembolizasyon Sonrası Görüntüleme

İntraarteriyel uygulanan Y-90 mikrokürelerin dağılımı gösterdiği alanda radyasyon etkisine bağlı olarak oluşan enflamasyon kontrol görüntülemelerinde kontrastlanma veya metabolizma artışına (radyasyon efekti) yol açmaktadır (42,43). Radyoembolizasyon tedavisi sonrasında etki alanında gelişen parankimal değişiklikler rezidü/nüks tümör tanımlanmasında ciddi değerlendirme zorluklarına yol açmaktadır. Radyoembolizasyon tedavisini takip eden ilk 90 gün içerisinde elde olunan arteriyel faz görüntülemesinde tedavi uygulanmış alanlarda yamasal tarzda kontrastlanmalar sıklıkla izlenemebilmekte ve bu durum rezidüel hastalığın tanımlanmasında zorluklara sebep olmaktadır (44,45).

Radyoembolizasyon tedavisinde 90 gün ve sonrasında alınan görüntülerde tedavi edilen alandaki evolüsyona bağlı olarak arteriyel faz görüntülemesinde yamasal tarzda kontrastlanmalar belirgin bir şekilde azalmakta olup, rezidüel tümörün tanınma oranı artmaktadır.

Radyoembolizasyon tedavisi uygulanan hastalarda kontrol görüntüleme zamanlaması diğer LRT (ablatif tedaviler, TAKE ve diğer) ile karşılaştırıldığında uygulayıcılar açısından değişiklik göstermektedir. Diğer LRT tedavi sonrasında kontrol görüntülemeler genellikle 1 ay içerisinde yapılmakla birlikte radyoembolizasyon uygulanan hastalarda bu süre 1-3 ay olarak değişmektedir.

Yapılan değişik çalışmalarda radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastalarda MRG görüntüleme

içerisinde DWI ve perfüzyon görüntülerinin tedaviden 1 ay sonraki erken kontrollerde tümör yanıtı için belirteç olabileceği bildirilmektedir (46,47,48,49,50).

### Radyoembolizasyon Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kliniğimizdeki Yaklaşım

Kliniğimizde 450'den fazla sayıda hastaya radyoembolizasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tamamının tedavi öncesinde önce radyoembolizasyon ekibi (girişimsel radyoloji ve nükleer tıp) tarafından muayenesi, güncel kan tetkikleri, tümör belirteçleri ve güncel görüntülemeleri ile değerlendirmesi yapılmaktadır. Uygun bulunan tüm hastalar hastanemizin multidisipliner onkoloji konseyinde tartışılmaktadır.

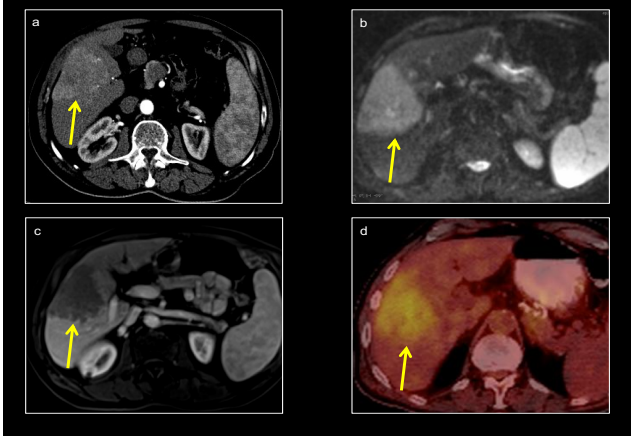
Radyoembolizasyon tedavisine aday olan hastaların değerlendirme sürecinde tüm hastalara dijital substraksiyon (DS) anjiyografi, Cone-Beam BT görüntüleme ve Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası SPECT görüntüleme yapılmaktadır. Bu sayede tedavi edilecek karaciğer selektif/süperselektif/segmenter tedavi seçenekleri daha doğru belirlemeye çalışılmaktadır. Ayrıca hastaların primer veya sekonder karaciğer tümörüne bağlı tedavi öncesindeki yapılmış olan tanısal görüntülemeleri (BT, MRG, PET/BT, PET/MR vb gibi) ile elde olunan Cone-Beam BT görüntüleri arasında interval değişiklikler ve tümör odaklarının doğrulaması sağlanmaktadır. Güncel pratiğimizde görüntüleme yöntemlerinde tanımlanamayan milimetrik tümörlerin bu sayede tedavi öncesinde tespiti yapılmakta ve daha doğru tedavi planlanmasına olanak sağlamaktadır.

Kliniğimizde tedavi sonrasında takip protokolümüzde 2 haftada bir kan tetkiklerinin çalışılması ve 2. ayda tedavi ettiğimiz hastanın tümör özelliğine göre görüntülemenin yapılması standarttır. Bu arada hastanın performans durumu görüntüleme seçeneğini değiştirebilmektedir. Örneğin; performansı kötü olan bir hastada MRG görüntüleme yerine BT görüntülemesi tercihimiz olmaktadır.

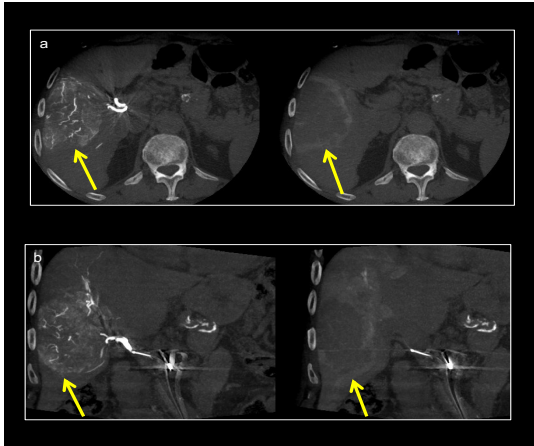
Yapılan kontrol tetkiklerinde komplikasyon gelişmeyen hastalarda tedavi yanıt değerlendirme amacıyla 4. ay, 6. ay, 9. ay, 12. ay ve takip eden süreçte 6 ayda bir kontrolü yapmaktayız.

Kliniğimizdeki tecrübeye göre özellikle 5 cm'den büyük tümörlerde, portal ven ile majör vasküler yapılarda tümör varlığı ile infiltratif tümörlerin yanıt değerlendirilmesi oldukça karmaşık ve zor olmaktadır. Bu nedenle hastalarımızın değerlendirmesinde sahip olduğumuz özel arşivleme sistemi kullanılarak tedavi

öncesi görüntüler, kan tetkikleri, hastada işlem esnasında elde olunan DS anjiyografik görüntüler/Cone-Beam BT görüntüleri, tedavi sonrasında elde olunan kan tetkikleri ve kontrol görüntülemeler (BT, MRG, PET/BT, PET/MR ve gibi) karşılaştırılmalı olarak multidisipliner bir yaklaşımla girişimsel radyoloji uzmanı ve nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım ile hastalara ait morfolojik ve fonksiyonel görüntülemeler



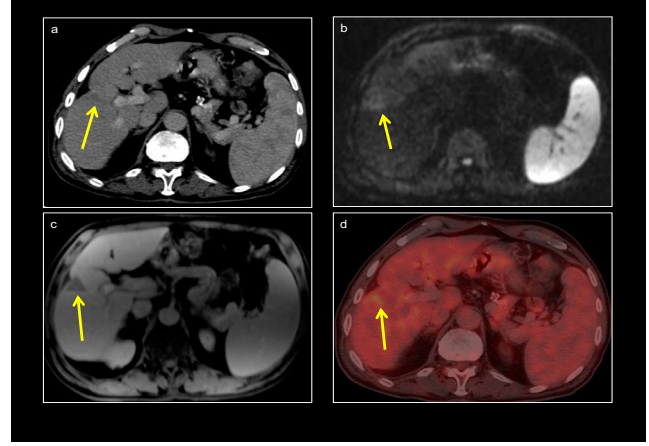
**Resim 1A.** 73 y erkek hasta. Kontrastlı BT imajda Karaciğer S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (a), MR diffüzyon sekansında hiperintens kısıtlaması olan lezyon (b), Portal faz kontrastlı MR sekansında wash-out özelliği gösteren tümöral lezyon (c) ve PET BT'de artmış FDG tutulumu (d) gözlenmektedir.



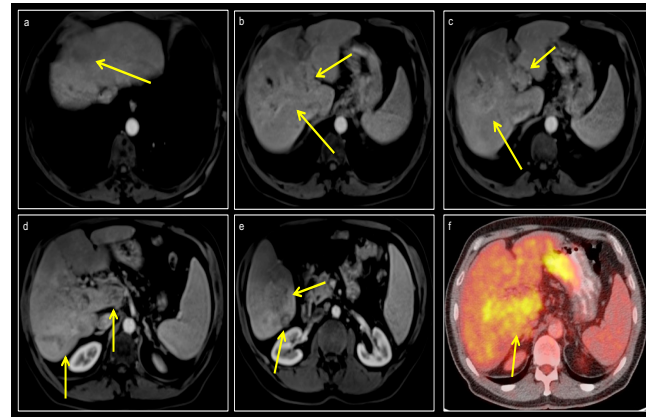
**Resim 1B.** Hastanın DSAnjiyografi esnasında elde olunan Cone Beam BT (Xper BT) görüntüleri; aksiyel planda elde olunan erken arteriyel imajlarında hipervasküler ve 13. sn venöz Cone Beam BT imajlarında wash-out özelliği gösteren S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (a), koronal planda elde olunan erken arteriyel imajlarında hipervasküler ve 13. sn venöz Cone Beam BT imajlarında wash-out özelliği gösteren S 5-8'de 6x9 cm boyutlu hipervasküler HCC tümöral lezyon (b) gözlenmektedir.

klinik ve labaratuvar ile birlikte değerlendirildiğinde tedavi uygulanan alandaki tümör ve sağlıklı karaciğer dokusundaki erken dönemdeki değişiklikler belirlenerek tedavi yanıtı daha doğru bir şekilde ortaya konmaktadır.

Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastalarda multidisipliner yaklaşımla yanıt değerlendirilmesi yapılan kontrol görüntülemelerinde tümör yanıt değerlendirilmesi ile birlikte klinik değerlendirme ve görüntüleme

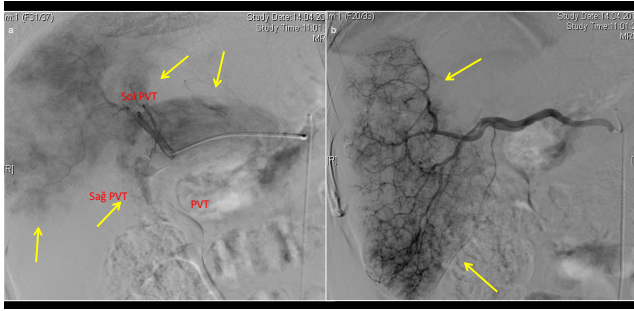


**Resim 1C.** Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastanın yapılmış olan 18. ay kontrolünde Kontrastlı BT imajda Karaciğer S 5-8'de Karaciğer lateral konturda minimal çekinti ve lezyon alanında minimal fokal sekel değişiklik ile uyumlu hipodansite (a), MR imajlarında diffüzyon sekansında (b) ve Portal faz kontrastlı MR sekansında (c) fokal sekel değişiklik ile uyumlu sinyal değişiklikleri, PET BT'de Karaciğer parankiminde normal FDG tutulumu (d) izlenmektedir.

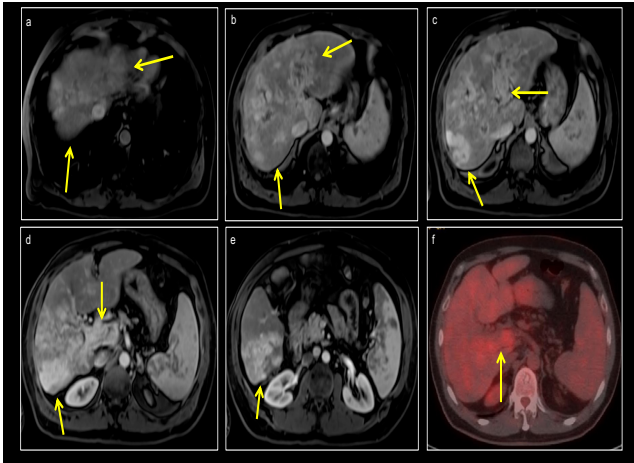


**Resim 2A.** 55 y erkek hasta. Kontrastlı MR imajlarda Karaciğer sağ lobta daha belirgin olmak üzere sağ lob ve S 4'de infiltran karakterde HCC, ana Porta, sağ ve sol Portal vende kontrast tutan tümöral tromboz (a,b,c,d,e), PET BT'de ana Portal vende ve sağ Portal vende tümöral tromboz ile uyumlu artmış FDG tutulumu (f) gözlenmektedir.

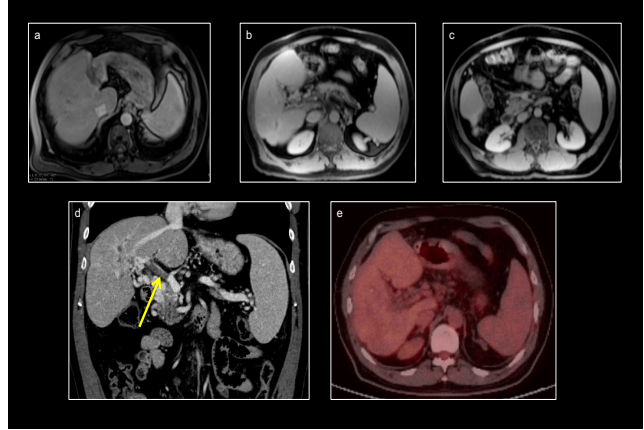
bulguları birlikte yorumlanarak karaciğer parankiminin etkilenmesi, olası hedef dışı embolizasyona sekonder değişiklikler, safra yolları ve safra kesesi etkilenmeleri, asit varlığı değerlendirmesi ve nadir de olsa gelişebilecek karaciğerdeki abse değerlendirmeleri dikkatlice yapılmalıdır.



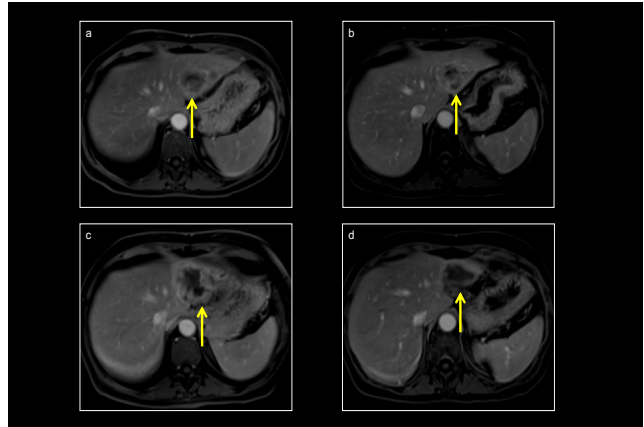
**Resim 2B.** Hastanın yapılan DSAngiografi incelemesinde Çölyak arterden dallanan S 5-8 trunkus süperselektif enjeksiyonunda elde olunan imajda S 5-8 lokalizasyonlu hipervasküler infiltran tip HCC tümöral boyanması ile birlikte ana Portal ven, sol Portal ven ve sağ Portal ven düzeyindeki hipervasküler tümöral tromboz boyanmaları (a), varyatif olarak SMA'dan dallanan S 6-7 trunkus süperselektif enjeksiyonunda elde olunan imajda S 6-7 lokalizasyonlu infiltran tip HCC tümöral boyanması (b) izlenmektedir.



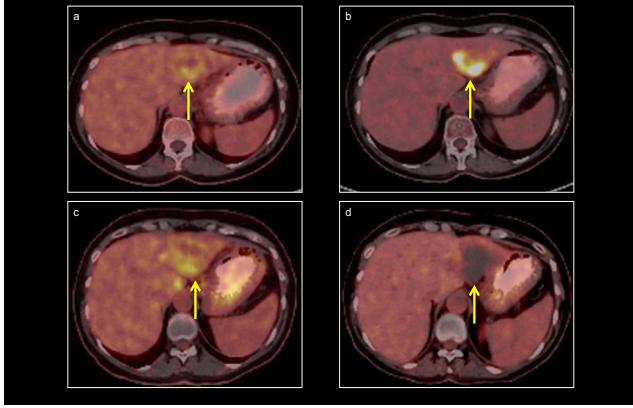
**Resim 2C.** Hastaya S 6-7 ve S 5-8 split doz Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra S 4 süperselektif Radyoembolizasyon uygulandı. 2 ay sonrasında yapılan kontrol görüntülemelerinde kontrastlı portal faz MR imajlarında Karaciğer sağ lob ve S 4 lokalizasyonlu tümöral lezyon alanlarında ile Portal ven+sağ+sol Portal ven dallarında erken dönem enflamasyona sekonder kontrast tutulumları ve heterojenite (a,b,c,d,e), PET BT'de Portal ven düzeyinde belirgin azalmış FDG tutulumu (f) gözlenmektedir.



**Resim 2D.** Radyoembolizasyon tedavisi uygulanmış hastanın yapılmış olan 36. ay kontrolünde Kontrastlı MR imajlarında Karaciğer'de rezidü/nüks tümöral lezyon izlenmiyor (a,b,c), kontrastlı koronal BT imajında Portal ven proksimal bölümünün normal kalibrasyonda ve açık olduğu görülmeyle birlikte distal Portal ven benign oklüzyonu izlenmektedir (d), PET BT'de Karaciğer parankiminde normal FDG tutulumu izlenmekte ve Portal ven'de FDG tutulumu görülmemektedir (e).



**Resim 3A.** 59 y kadın hasta. Pankreas malign neoplazmı nedeni ile sistemik tedavisi devam eden hasta. Yapılan MR incemesinde Karaciğer'de S 2-3'te 3x4.5 cm boyutlarında metastaz saptanmış, kontrastlı MR imajında Karaciğer S 2-3'te periferik kontrastlanım gösteren 3-4.5 cm boyutlu bilobe metastatik lezyon izlenmektedir (a), Dış merkezde selektif Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra yapılan kontrol MR incelemesinde kontrastlı MR imajında lateral ve posterior bölümünde rezidü tümör ile uyumlu değerlendirilen nodüler kontrastlanan alanlar izlendi (b), tarafımızdan S 2-3 lokalizasyonlu lezyona yönelik süperselektif Radyoembolizasyon tedavisi yapıldıktan 2 ay sonra kontrol kontrastlı MR imajında erken radyasyon efeketine bağlı lezyonun boyutsal progresyon gösterdiği ve sadece periferik kontrastlanım izlendiği görüldü (c), 6. ay kontrol kontrastlı MR imajında lezyonun belirgin boyutsal küçüldüğü ve nekrotik karakter kazandığı izlenmektedir (d).



**Resim 3B.** Hastanın yapılan PET BT incemesinde Karaciğer'de S 2-3'te 3x4.5 cm boyutlarında hafif hipermetabolik metastaz (a), Diş merkezde selektif Radyoembolizasyon uygulandıktan 2 ay sonra yapılan kontrol PET BT imajında lateral ve posterior bölümünde rezidü tümör ile uyumlu değerlendirilen artmış FDG tutulumu (b), tarafımızdan S 2-3 lokalizasyonlu lezyona yönelik süperselektif Radyoembolizasyon tedavisi yapıldıktan 2 ay sonra kontrol PET BT imajında erken radyasyon efektine bağlı lezyonun boyutsal progresyon ile birlikte hafif FDG tutulumu (c), 6. ay kontrol PET BT imajında lezyonun belirgin boyutsal küçüldüğü ve nekrotik karakter kazandığı ve FDG tutulumu göstermediği izlenmektedir, bulgular tam metabolik yanıt ile uyumlu değerlendirilmiştir (d).

## Sonuç

Yeni ve gelişmekte olan radyoembolizasyon tedavisi yanıt değerlendirmesindeki güçlükler bu tedavi ile uğraşan tüm merkezlerde zorluğa yol açmaktadır. Özellikle tedavi edilen hastaların heterojen bir grup oluşu, hastaların azımsanmayacak bir bölümünde majör vasküler tutulum ve infiltratif yayılım varlığı da göz önüne alındığında kılavuzların ve kullanılmakta olan kriterlerin yetersiz kaldığı görülmektedir. Bu neden ile radyoembolizasyon tedavisi yapılmış olan hastaların yanıt değerlendirmesinde radyolojik görüntülerinin değerlendirmesi yanında hastanın kliniği, kan tetkikleri, PET/BT ve diğer tetkikler ile birlikte multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmeleri daha doğru bir sonuç alınmasına olanak sağlamaktadır.

## Kaynaklar

1. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:753-770.
2. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36:74-83.
3. Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol* 2016;22:4438-4445.

4. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis for survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883.
5. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:753-758.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
7. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
8. Salem R, Lawendowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
9. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004;10:449-445.
10. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
11. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
12. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
13. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part III: liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology* 2009;136:1134-1144.
14. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014;383:2168-2179.
15. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
16. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer* 2010;103:469-474.
17. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25:391-398.
18. Héloïse B, Xavier P, Yan R, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;46.
19. Namal E, Yakupoğlu A. Combined use of Yttrium 90 selective internal radiotherapy and chemotherapy in the treatment of patients with inoperable intrahepatic cholangiocarcinoma: single centre experience. *J Imaging Interv Radiol* 2018;1:6.

20. Helling TS, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;2:501-506.
21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
22. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-2019.
23. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3465-3471.
24. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575-4580.
25. Edward Boas, Lisa Bodei, Sofocleous CT. Radioembolization of colorectal liver metastases: indications, technique and outcomes. *J Nucl Med* 2017;58:104-111.
26. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010;16:163-175.
27. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
29. WHO. WHO Handbook for Reporting Result of Cancer Treatment. WHO offset publication; Geneva, Switzerland, WHO: 1979.
30. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2009;92:205-216.
31. Riaz A, Kulik L, Lawendowski RJ, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185-1193.
32. Riaz A, Lawendowski RJ, Kulik L, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1143-1152.
33. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
34. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
35. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430.
36. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable?. *Cancer* 2009;115:616-623.
37. Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, et al. Evaluation hepatocellular carcinoma after treatment with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of Lipiodol-CT, power Doppler sonography, and dynamic MRI. *Abdom Imaging* 2001;26:184-190.
38. Westwood M, Joore M, Grutters J, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013;17:1-243.
39. Romtambeigi N, Taylor AJ, Golzarian J, et al. Effect of MRI versus MDCT on milan criteria scores and liver transplantation eligibility. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:726-733.
40. Braga L, Guller U, Semelka RC. Pre-, peri-, and posttreatment imaging of liver lesions. *Radiol Clin North Am* 2005;43:915-927.
41. Limanond P, Zimmerman P, Raman SS, Kadell BM, Lu DS. Interpretation of CT and MRI after radiofrequency ablation of hepatic malignancies. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1635-1640.
42. Yaghmai V, Besa C, Kim E, Gatlin JL, Siddiqui NA, Taouli B. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma response to locoregional and systemic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;201:80-96.
43. Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, et al. Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging* 2009;34:566-581.
44. Singh P, Anil G. Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us? *Cancer Imaging* 2014;13:645-657.
45. Bester L, Hobbins PG, Wang SC, Salem R. Imaging characteristics following 90yttrium microsphere treatment for unresectable liver cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011;55:111-118.
46. Schmeel FC, Simon B, Sabet A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts survival in patients with liver-predominant metastatic colorectal cancer shortly after selective internal radiation therapy. *Eur Radiol* 2017;27:966-975.

47. Vouche M, Kulik L, Atassi R, et al. Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90±sorafenib. *Hepatology* 2013;58:1655-1666.
48. Adam SZ, Miller FH. Imaging for liver following Interventional therapy for hepatic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2015;53:1061-1076.
49. Chen X, Xiao E, Shu D, et al. Evaluating the therapeutic effect of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization by magnetic resonance perfusion imaging. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:109-113.
50. Gonzalez-Guindalini FD, Botelho MP, Harmaht CB, et al. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics* 2013;33:1781-1800.





# HCC Tedavisinde Radyoembolizasyon

## Radioembolization in the Treatment of HCC

© Murat Cantaşdemir

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Öz

Hepatosellüler karsinom (HCC) en sık görülen primer karaciğer kanseridir. Her yıl yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Lokal tedavi seçenekleri arasında son yıllarda geniş uygulama alanı bulan Y-90 radyoembolizasyon uzun dönem sonuçları yayınlanmış etkin ve güvenli bir lokoregional tedavi yöntemidir. Barcelona Clinic Liver Cancer kılavuzuna göre rezeksiyona ve ablasiona uygun olmayan erken evrelerde, orta evrede transarterial kemoembolizasyon alternatifi olarak, geç evrede ve portal ven trombozu varlığında uygulanabilmektedir. Y-90 radyoembolizasyon lokal tümör kontrolü sağlayarak küratif tedaviler olan rezeksiyon ve transplantasyona köprüleme ve down-staging, radyasyon segmentektomi ile küratif amaçlı ve radyasyon lobektomi ile hipertrofi gibi uygulamalar ile HCC tedavisinde çok yönlü bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yttrium-90, radyoembolizasyon, hepatosellüler karsinom

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer and causes significant morbidity and mortality. Y-90 radioembolization has been shown to be a safe and efficacious loco-regional treatment with long-term results for patients with HCC. Based on Barcelona Clinic Liver Cancer classification, Y-90 radioembolization is a solution in unresectable and unablatable cases in early stages, in intermediate-late stages as an alternative to transarterial chemoembolization, and in patients with portal vein invasion. Y-90 is a versatile tool with multiple uses including downstaging of patients for curative treatments, providing tumor control as a bridge to transplant or resection, curative therapy when used as segmentectomy, and left lobar hypertrophy in the setting of radiation lobectomy.

**Keywords:** Yttrium-90, radioembolization, hepatocellular carcinoma

### Giriş

Hepatosellüler karsinom (HCC) primer karaciğer kanserinin en sık görülen tipidir ve dünya çapında her yıl yaklaşık 700.000 yeni olgu bildirilmekte ve 600.000 olguda ölüme neden olmaktadır (1,2,3). Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) kılavuzuna göre; çok erken ve erken evredeki (BCLC 0-A) olgular rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavilere adaydır (Şekil 1) (4). Maalesef, çok az sayıda HCC olgusu bu erken evre ile başvurabilmektedir, günlük klinik pratikte genellikle ileri evrelerde olan HCC olguları ile karşılaşırız. Rezeksiyona uygun olmayan erken evre olgularda radyofrekans ablasyon (RFA) ve RFA'ya uygun olmayan olgularda ise transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) uygulaması

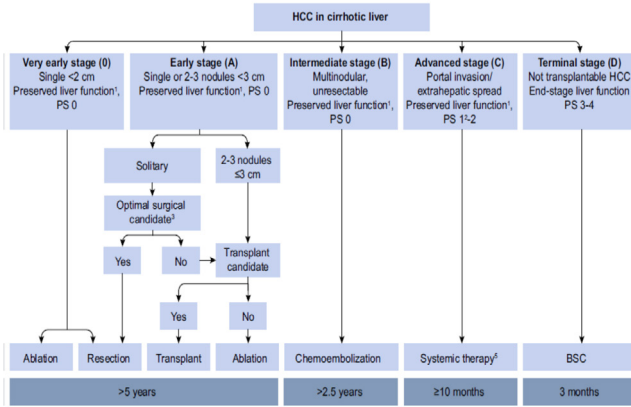
şeklinde evre atlama (stage migration) söz konusu olmaktadır. Orta evredeki (intermediate stage; BCLC B) olgularda kılavuza göre standart tedavi TAKE'dir (Şekil 1). Ancak, son yıllarda yttrium-90 (Y-90) transarteriyel radyoembolizasyon (Y-90 RE) alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmıştır. Birçok çalışma Y-90 RE tedavisinin semptomatik-palyatif kullanımından tam tümör nekrozu ile küratif kullanımına dek olan bir skalada etkinliğini ve güvenilirliğini vurgulamaktadır. Şimdi, Y-90 RE tedavisinin kısaca tarihsel gelişiminden bahsettikten sonra, bu çalışmalara göz atarak, kanıta dayalı tıp pratiğine ters düşmeden HCC tedavisinde Y-90 TARE'nin yerini (ki BCLC dahil hala birçok kılavuzda olmasa da!) inceleyelim.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Murat Cantaşdemir, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** cantasdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1795-9635

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



**Şekil 1.** 2018 yılına ait modifiye BCLC evreleme ve tedavi strateji kılavuzu. Preserved liver function<sup>1</sup>: Child-Pugh A ve asit yok

BCLC: Barselona klinik karaciğer kanseri

## Tarih

1965 yılında, Ariel, çölyak arterden Y-90 uyguladığını tanımlamış ve ardından 4 olguda bu tedavi yöntemini kullanmıştır. Minimal komplikasyon ve semptomatik iyileşmeden bahsetmiştir (5).

1967 yılında, Simon ve ark. nöroendokrin tümör karaciğer metastazı olan 5 olguda intra-arteryel Y-90 tedavisi uygulamış, 2 olguda mide komplikasyonu gelişmiş ve sonuçların iyi olmadığını bildirmiştir (6).

1973 yılında, Grady, kolon kanseri karaciğer metastazlı 25 olguda resin mikroküreler ile intra-arteryel Y-90 tedavisi sonucunda 17 olguda tümör boyutunda objektif küçülme saptamıştır (7).

Meade ve ark. tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; 15-32 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin tümör içinde normal karaciğer parenkimine oranla 3 kat daha fazla kümelenildiğini ve 50 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin tümör içinde ve karaciğer parenkiminde eşit oranda kümelenildiğini 1989 yılında yayınlamışlardır (8). Daha sonraları, tümör-parenkim dağılımında optimal mikroküre boyutu karakterize edilmiştir (9).

1980'li yılların sonu ile 1990'lı yılların başında yeni geliştirilen cam mikroküreler (TheraSphere, BTG International Group, London, UK) ve resin mikroküreler (SIR-Spheres, Sirtex Medical Ltd., New South Wales, Australia) ile ilgili Faz I çalışmalar yayınlanmıştır (10,11).

Daha sonraları, doz belirleme çalışmaları (12,13,14) ile HCC olgularında cam mikrokürelerin güvenlik ve etkinliğinin ortaya konması ve yüksek doz radyasyonun selektif olarak düşük toksisite ile tümöre verilebileceğinin belirlenmesi sonucu 1999 yılında cam mikroküreler

tıbbi cihaz (humanitarian device exemption) olarak rezeksiyona uygun olmayan HCC tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

Faz 3 bir klinik çalışma ve diğer çalışmalar (15,16) ile kolorektal kanser karaciğer metastazında resin mikrokürelerin etkinliğinin ve güvenliğinin, kemoterapi ile Y-90 radyoembolizasyon (Y-90 RE) kombinasyonunun cevap ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) avantajlı olduğunun ortaya konması sonucu 2002 yılında kolorektal kanser karaciğer metastazında resin mikroküreler ile tedavi FDA onayı almıştır.

## Güvenlik, Etkinlik ve Uzun Dönem Sonuçlar

Y-90 RE'nin HCC tedavisindeki rolü ilk kez portal ven trombozu (PVT) olan olgularda ortaya konmuştur. Çünkü TAKE PVT varlığında süperselektif yapılmadığı sürece göreceli kontrendikedir. PVT olgularda TAKE uygulanırsa akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir.

Salem ve ark., 2004 yılında yayınladıkları makalede, rezeksiyona uygun olmayan 15 PVT HCC olgusunda Y-90 cam mikroküreler ile yapılan tedavinin güvenli ve etkili olduğunu bildirmişlerdir. Olgular, Y-90 RE'yi iyi tolere etmiş, sadece 5 olguda grade 1-2 bilirubin toksisitesi gelişmiş, hiçbir olguda karaciğer yetmezliği görülmemiş ve PVT HCC tedavisinde Y-90 RE'nin güvenli olduğu ilk kez doğrulanmıştır (17).

Kulik ve ark. ise 2008 yılında yayınladıkları iki merkezli Faz II çalışmada; PVT olan ve olmayan 108 HCC olgusunda cam küreler ile Y-90 RE'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (8). Radyasyona bağlı mide ve akciğer komplikasyonu izlenmemiş, asit ve bilirubin yüksekliği ana PVT olgularında daha fazla görülmüş, karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati veya tedaviye bağlı ölüm hiçbir olguda görülmemiştir. Olguların %42,2'sinde World Health Organization'a göre (WHO) ve %70'inde European Association for the Study of the Liver'a göre (EASL) parsiyel cevap elde edilmiştir (18).

İlk uzun dönem sonuç analizi Salem ve ark. tarafından 2010 yılında 291 HCC olgusunda cam küreler ile yapılan Y-90 RE çalışmasında ortaya konmuştur (19). Objektif cevap (komplet cevap + parsiyel cevap) oranı WHO'ya göre %42, EASL'ye göre %57, tüm olgularda progresyona kadar geçen zaman (TTP) 7,9 ay, ortalama sağkalım (OS) Child-Pugh A olgularda 17,2 ay ve Child-Pugh B olgularda 7,7 ay iken en kısa OS PVT olan Child-Pugh B olgularda 5,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, OS ve TTP bulgularını Child-Pugh skoruna göre değerlendiren ilk yayındır (19).

Hilgard ve ark. uzun dönem sonuçları 2010 yılında 108 HCC olgusunda TTP 10 ay ve OS 16,4 ay olarak belirtmişlerdir (20).

Mazzaferro ve ark. ise 2013 yılında orta-ileri evre 52 HCC (BCLC B - BCLC C) olgusunda Y-90 RE tedavisinin etkinlik ve uzun dönem sonuçlarını bildiren ilk Faz II çalışmayı yayınladı. Ortalama 36 aylık bir takip süresince TTP 11 ay (PVT ve PVT olmayan olgularda belirgin fark yok), OS 15 ay ve objektif cevap oranı (ORR) %40,4 olarak belirtildi (21).

Bu uzun dönem bulgular, 2008 yılında yapılan sorafenib çalışması SHARP (22) ile (TTP 5,5 ay ve OS 10,7 ay) karşılaştırıldı ve kombinasyon tedavisi tartışılır oldu.

Gordon ve ark. 2018 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada 3 yılın üstünde sağkalımı olan (super survivor) Y-90 RE yapılan BCLC A-D evrelerdeki %40 multifokal 67 HCC olgusunun özellikleri ve prognostik faktörleri incelemişlerdir. Segmenter tedavi alan olguların lobar tedavi alanlara oranla daha uzun yaşadığı ve görüntüleme cevap izlenmesinin iyi bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (23).

Özet olarak; son 10 yılın literatürü ışığında rezeksiyona uygun olmayan HCC olgularında Y-90 RE'nin güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

### **Diğer Tedaviler ile Karşılaştırma**

Son yıllarda, Y-90 RE ile TAKE ve diğer lokoregional tedavileri karşılaştıran birçok çalışma yayınlandı.

Lobo ve ark. 2016 yılında yaptıkları 5 yayın ve 553 olgudan oluşan bir meta-analiz çalışmasında TAKE ile Y-90 RE arasında 4 yıla dek sağkalım süresi, komplet-parsiyel cevap oranları ve komplikasyon profili açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (24).

Bu bulgular 2014 ve 2015 yıllarında yapılan diğer meta-analizlerden (25,26) farklı idi. Bu fark muhtemelen analizlerin retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır.

2016 yılında sonuçları yayınlanan 45 BCLC A ve B olgusunun TAKE ve Y-90 RE arasında randomize edildiği PREMIERE diye adlandırılan faz 2 çalışmada Y-90 RE grubunda TAKE grubuna oranla daha uzun TTP (26 ay vs. 6,8 ay) elde edildiği, OS için anlamlı bir fark olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Sağkalımda anlamlı bir fark olmamasına rağmen daha uzun TTP ve buna bağlı lokal kontrolün artması transplantasyon listesinden düşüşün azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, down-staging açısından avantaj sağlamak ve araştırmacılar tarafından önemle vurgulanmaktadır (27).

Bununla birlikte daha önce 2013 yılında yayınlanan bir makalede; Y-90 RE'nin TAKE'ye oranla daha az diare

ve hipoalbuminemiye neden olması ve daha iyi bir yaşam kalitesi (QoL) sunmasının transplant bekleyen olgular için iyi bir alternatif ve avantajlı bir durum oluşturduğu belirtilmektedir (28).

Daha önceleri 2009 yılında yayınlanan 86 olguluk bir çalışmada ise, United Network for Organ Sharing T3 HCC'den T2 HCC'ye down-staging açısından TAKE ve Y-90 RE karşılaştırıldığında Y-90 RE'nin üstünlüğü ortaya konmuştur. Parsiyel cevap oranı (%58) ve down-staging (%31) Y-90 RE grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (29).

Öte yandan, TAKE ile karşılaştırmının yanında diğer tedavi modaliteler ile de karşılaştırmalar yapılmıştır. Transplantasyona köprü için Y-90 RE ile stereotaktik vücut radyasyon terapisi (SBRT) ve RFA tedavilerinin karşılaştırdığı 2016 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada Y-90 RE ile en yüksek komplet patolojik nekroz oranları (Y-90 RE/TAKE/RFA/SBRT: %75/%41/%60/%28,5) elde edildiği bildirilmiştir. Radyolojik cevap oranı da yine %33 ile Y-90 RE tedavisinde en yüksek oranda bulunmuştur. Grade 3 ve 4 toksisite oranları en yüksek TAKE ve RFA olgularında rapor edilmiştir (30).

Y-90 RE ile sorafenib kombinasyonu birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Kulik ve ark. 2014 yılında yayınladıkları güvenlik ve yan etki değerlendirme amaçlı randomize faz 1 çalışmada; Y-90 RE + sorafenib ile Y-90 RE karşılaştırması transplantasyon bekleyen 20 olguda yapılmıştır (18). Y-90 RE + sorafenib grubundaki tüm olgularda gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler (AE) nedeniyle sorafenib dozunun azaltılmasına gidilmiştir ve 3 olguda sorafenib kullanımı sonlandırılmıştır. Y-90 RE + sorafenib grubundaki 4 olguda peri-transplant (<30 gün) biliyer komplikasyon ve 3 olguda akut hücrel rejeksiyon gözlenmiştir. Bu gözlemler, transplantasyon adayı olan olgularda Y-90 RE + sorafenib kombinasyonu düşünürken çok dikkatli olmak gerektiğini ortaya koymuştur. Üç yıllık OS her iki grupta istatistiki olarak farklı bulunmamıştır (%72 vs %70) (31).

ileri evre HCC olgularında Y-90 RE etkinliği ile sorafenibin etkinliği 2017 yılında yayınlanan Faz III randomize SARAH adlı bir çalışmada belirtilmiştir. Daha önce iki kere TAKE yapılmış ve başarılı olunamamış lokal ileri (BCLC C) 459 olgu sorafenib grubu ve Y-90 RE grubu olarak randomize edilmiş ve primer endpoint olarak OS ve sekonder endpoint olarak PFS, TTP, ORR, AE ve QoL belirlenmiştir. Sonuç olarak; OS her iki grupta farklı bulunmamış (9,9 vs. 8,0 ay), PFS her iki grupta benzer, ORR Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, AE

(halsizlik, hematolojik, diare, karın ağrısı, dermatolojik) sorafenib grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (32).

Daha güncel olarak 2018 yılında yayınlanan Faz III randomize SIR ve NIB adlı bir çalışmada vasküler invazyon (+/-) lokal ileri 360 HCC olgusunda Y-90 RE etkinliği ile sorafenibin etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer endpoint olarak OS ve sekonder endpoint olarak PFS, ORR, toksisite ve QoL belirlenmiştir. Sonuç olarak; OS her iki grupta farklı bulunmamış (8,8 vs 10,0 ay), PFS her iki grupta benzer, ORR Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, toksisite ve AE sorafenib grubunda iki kat daha yüksek olarak bulunmuştur (33).

Yukarıda bahsedilen bu iki faz 3 çalışmaya göre ileri evre HCC olgularında OS açısından Y-90 RE'nin sorafenibe üstünlüğü kanıtlanamamış, ancak ORR, AE ve QoL yönünden Y-90 RE'nin üstün olduğu ortaya konmuştur. Ancak, bu çalışmalarda enjekte edilen Y-90 radyasyon dozu hesaplanmış olup gerçek tümör dozu hakkında hesaplamalar yapılmamıştır ki asıl tedavi cevabını belirleyen tümöral dozdur (34). Y-90 dozu üzerine odaklanmak ve daha iyi bir dozimetrik çalışma ile daha iyi sonuçlar alınması muhtemeldir.

Henüz kesin sonuçları çıkmamış olan SORAMIC adlı randomize kontrollü faz 2 çalışmada 529 lokal ileri evre TAKE'ye uygun olmayan HCC olgusunda Y-90 RE + sorafenib ile sorafenib karşılaştırması yapılmaktadır. İlk öncül sonuçlara göre; OS farklı bulunmamış, muhtemel OS yararı görece genç (<65 yaş), non-alkolik siroz veya sirotik olmayan subgrup olgularda elde edilmektedir (35).

### Radyasyon Segmentektomi ve Radyasyon Lobektomi

Cerrahi rezeksiyon ve ablasyon küratif tedavileri oluşturmak ile birlikte uygun olmayan olgularda lobar dozu segmenter olarak vermek Y-90 RE'de küratif endeksi yükseltten bir yöntem halini almaktadır. Bu yönteme "radyasyon segmentektomi" denilmektedir. Tümöral doz hesaplanmakta ve çevre non-tümöral parenkim korunmaya çalışılmaktadır (Şekil 2).

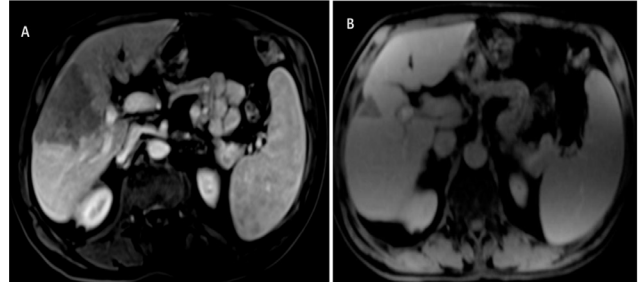
İlk çalışma Riaz ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanmıştır, ≤2 segmente selektif olarak ortalama uniform 512 Gray (Gy) ve non-uniform 210 Gy doz uygulanmıştır (36). Cevap oranı WHO'ya göre %59, EASL'ye göre %81 gibi yüksek olup toksisite oldukça düşüktür ve hiçbir olguda radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği (RILD) görülmemiştir (36).

Tedavi görmemiş ≤5 cm soliter HCC 102 olgu ile

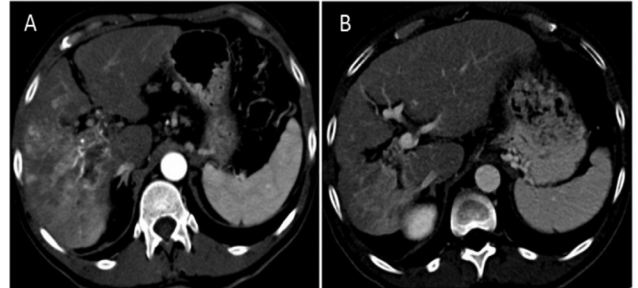
yapılan çok merkezli bir radyasyon segmentektomi çalışması 2014 yılında yayınlanmıştır. Komplet cevap, parsiyel cevap ve stabil cevap oranları sırasıyla %47, %39 ve %12 olarak solid tümörlerde bağımsızlık modifiye yanıt değerlendirme kriterleri (mRECIST) kriterlerine göre gerçekleşmiştir. Ortalama TTP'ye 33,1 ay olup 1/3 olgu transplantasyon olabilmiş ve bu olgularda patolojik nekroz oranları %90-%100 arasında bildirilmiştir (37).

Daha güncel 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada ≤5 cm soliter HCC radyasyon segmentektomi (RS) uzun dönem sonuçları; TTP 2,4 yıl, OS 6,7 yıl ve 5 yıllık OS oranı %75 olarak gelmiştir. Bu sonuçlar rezeksiyon, RFA ve transplantasyon gibi küratif yöntemler ile karşılaştırılabilir sonuçlardır (38).

Segmenter TAKE (sTAKE) ile Y-90 RS karşılaştırması yapan 2017 yılında yayınlanmış retrospektif bir çalışmada; 108 olguda ORR sTAKE için %58 ve Y-90 RS için %84, ortalama PFS sTAKE için 271 gün ve Y-90 RS için 564 gün ve lokal tümör kontrolü sTAKE için %70 ve Y-90 RS için %92 olarak bildirilmiş ve Y-90 RS'nin belirgin üstünlüğü vurgulanmıştır. Ancak, OS farklı



Şekil 2. Kontrastlı manyetik rezonans incelemesinde sağ lob segment 5 hepatosellüler karsinom (HCC) (A), radyasyon segmentektomi sonrası HCC boyutlarında belirgin gerileme ve nekroz ile birlikte segment 5 volüm azalması (B)



Şekil 3. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ lobda heterojen kontrast tutan infiltratif hepatosellüler karsinom (HCC) ve sağ portal vende tümöral trombus (A), radyasyon lobektomi sonrası HCC boyutlarında belirgin gerileme, sağ lobda atrofi, sol lobda hipertrofi ve portal ven tümör trombusünde nekroz (B)

bulunmamıştır (39). Bu sonuçlar, <3 cm HCC olgularında sTAKE ile Y-90 RS karşılaştırması yapan 2018 yılında yayınlanan daha yeni bir çalışma ile de verifiye edilmiştir (40). OS farkı yaratmasa da Y-90 RS, cevap oranı ve ikincil tedavi zamanına dek olan sürenin uzunluğu ile avantaj yaratmaktadır.

Lobar RE ile ipsilateral atrofi ve kontralateral hipertrofi amaçlı uygulanan yöntemle “radyasyon lobektomi” (RL) denilmektedir (Şekil 3). Küratif cerrahi rezeksiyon aday olabilecek ancak geriye kalacak karaciğer volümü (small future liver remnant; FLR) yeterli olmayacak olgularda uygulanması düşünüldükçe tarif edilmiştir. Burada amaç; benzer volümetrik değişiklikler için standart tedavi yöntemi olan portal ven embolizasyonunda (PVE) (41) olduğu gibi cerrahi rezeksiyona köprüleme yapmaktır. Ancak, PVE uygulamasında hedef yalnızca ipsilateral parenkimal atrofi ile kontralateral hipertrofi iken Y-90 RL ise hedef ipsilateral parenkimal atrofi ile kontralateral hipertrofi yanında ipsilateral tümörün kontrol-tedavisi ve olası sağlıklı kontralateral lob metastazın engellenmesidir.

Y-90 RL ilk kez 2009 yılında yayınlanan bir makalede 20 olguluk bir seride tariflenmiştir. Olgularda sadece sağ lobda lokalize HCC lezyonlarına yapılan Y-90 RL sonrası %52 sağ lob atrofisi ve tümör nekrozu ile sol lobda %40 volüm artışı saptanmıştır. Uygulanan Y-90 dozları alışlagelmiş lobar dozlardan (80-150 Gy) farklı değildir. Buradaki hipotez radyasyona maruz kalan fibrozis gelişen ve atrofiye giden ipsilateral lobdan portal kanın kontralateral loba yönelmesi ile aynı zamanda ipsilateral lobda tümör kontrolünün sağlanmasıdır (42). Bu olgulardan çoğu transplant veya rezeksiyona gitmiştir ve 5 yıllık OS %46 olarak; direkt küratif tedavi uygulanabilen olgularda elde edilen 5 yıllık OS (43) ile karşılaştırılabilir bir seviyededir.

Diğer bir Y-90 RL çalışması 67 olguluk bir HCC serisinde zaman-hipertrofi analizinden bahsetmektedir. Ortalama FLR hipertrofi 9 ayda %45 olup PVE yöntemine göre daha yavaş geliştiği belirtilmiştir, ancak eşzamanlı tümör kontrolünün önemli bir avantaj olduğu vurgulanmaktadır. Üç aylık bir sürede ortalama tümör volümü belirgin olarak 134 cc'den 99 cc'ye, 9 ayda ise bu değer 56 cc'ye gerilemiştir. Bilindiği üzere PVT olgularında PVE kontrendikedir, bu analizde PVT olan olgularda yapılan Y-90 RL ile daha fazla kontralateral hipertrofi elde edilmiştir (Şekil 3) (44). Sol lobda progresyon %19 olguda gerçekleşmiş olup bu oran erken evre HCC RFA tedavisinde bir yıllık lokal rekürrens oranı (45) ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Özet olarak, FLR hipertrofisi ile birlikte lokal tümör kontrolü sağlanması rezeksiyona köprülemede Y-90 RL, PVE'ye potansiyel bir alternatiftir diyebiliriz.

### Sonuç ve Yorum

İlk kez 1965 yılında uygulanan Y-90 tedavisi, cam mikrokürelerin 1999 yılında HCC tedavisinde ve resin mikrokürelerin kolon karsinomu karaciğer metastazı tedavisinde kullanımı için FDA onayı almasıyla sıkça uygulanmaya başlamıştır. Anjiyografik teknik ve dozimetride gelişmelere paralel olarak son yıllarda Y-90 TARE BCLC kılavuzunda yer alması da BCLC kılavuzunun her evresinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışma Y-90 TARE tedavisinin semptomatik-palyatif kullanımından tam tümör nekrozu ile küratif kullanımına dek olan bir skalada etkinliğini ve güvenilirliğini vurgulamaktadır.

Y-90 RE'nin HCC tedavisindeki rolü ilk kez PVT olan olgularda ortaya konmuştur ve PVT HCC olgularında görece kontrendike olan TAKE tedavisine yeni bir alternatif sunulmuş ve PVT HCC olgularında etkin ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Uzun dönem sonuçların yayınlanması ve bu sonuçların tatminkar cevap oranlarını ve TTP sürelerini ortaya koyması etkin bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır.

Son yıllarda, Y-90 RE ile TAKE ve diğer lokoregional tedavileri karşılaştıran birçok çalışma yayınlandı. Bu yayınlarda Y-90 RE'nin TAKE'ye OS açısından üstünlüğü kanıtlanmasa da yan etkiler, QoL, cevap oranı, TTP ve down-staging açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır.

İleri evre HCC olgularında sorafenib ile Y-90 RE karşılaştırmasında; OS her iki grupta farklı bulunmamış, PFS her iki grupta benzer, ORR ve QoL Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, yan etkiler ise sorafenib grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak, bu çalışmalarda enjekte edilen Y-90 dozu hesaplanmış olup asıl tedavi cevabını belirleyen gerçek tümöral doz hakkında hesaplamalar yapılmamıştır. Y-90 dozu üzerine, özellikle gerçek tümöral doz üzerine odaklanmak ve daha iyi bir dozimetrik çalışma ile daha iyi sonuçlar alınması muhtemeldir.

Rezeksiyon ve RFA için uygun olmayan soliter veya ≤2 segment lokalizasyonlu HCC olgularında lobar dozu segmenter olarak uygulamak mantığı ile oluşturulan RS ile yüksek tümöral nekroz oranlarına ulaşmak mümkün olmuştur. Y-90 RS küratif endeksi yükselten bir yöntem olmaktadır ve özellikle down-staging için etkinliği bilinir olmaya başlamıştır. Tümöral doz hesaplanmakta ve çevre

non-tümöral parenkim korunmaya çalışılmaktadır. Uzun dönem sonuçları rezeksiyon, RFA ve transplantasyon gibi küratif yöntemler ile karşılaştırılabilir sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sağ lobda HCC olan olgularda RL ile ipsilateral atrofi ve kontrateral hipertrofi elde ederek rezeksiyona köprüleme yöntemi de son yıllarda uygulanır olmuştur. Standart olarak uygulanagelen PVE tedavisinden en büyük farkı ve avantajı aynı zamanda tümör kontrolünü de sağlamasıdır.

Sonuç olarak; Y-90 RE down-staging, köprüleme, küratif ve palyatif uygulamalar ile HCC tedavisinde çok yönlü bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Doğru olgu seçimi, iyi anjiyografik teknik ve doz hesaplamasına odaklanmak ile gelecek yıllarda daha efektif olması beklenen bir tedavi olmak yolundadır. Daha fazla kanıt için daha fazla prospektif randomize ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara da ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

### Kaynaklar

- Hesketh RL, Zhu AX, Oklu R. Radiomics and circulating tumor cells: personalized care in hepatocellular carcinoma? *Diagn Interv Radiol* 2015;21:78-84.
- Hesketh RL, Zhu AX, Oklu R. Hepatocellular carcinoma: can circulating tumor cells and radiogenomics deliver personalized care? *Am J Clin Oncol* 2015;38:431-436.
- Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med* 2012;4:19-37.
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
- Ariel IM. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y-90 radiating microspheres). *Ann Surg* 1965;162:267-278.
- Simon N, Warner R, Baron M, Rudavsky AZ. Intra-arterial irradiation of carcinoid tumors of the liver. *Am J Roentgenol* 1968;102:552-561.
- Grady ED. Internal radiation therapy of hepatic cancer. *Dis Colon Rectum* 1979;22:371-375.
- Meade VM, Burton MA, Gray BN, Self GW. Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:37-41.
- Anderson JH, Angerson WJ, Willmott N, Kerr DJ, McArdle CS, Cooke TK. Regional delivery of microspheres to liver metastases: the effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution. *Br J Cancer* 1991;64:1031.
- Herba M, Illescas F, Thirlwell M, et al. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial y-90. *Radiology* 1988;169:311-314.
- Wollner I, Knutsen C, Smith P, et al. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer* 1988;61:1336-1344.
- Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35:1637-1644.
- Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90y-microspheres. *J Nucl Med* 2000;41:1673-1681.
- Houle S, Yipp T-C, Shepherd F. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with y-90 microspheres. *Radiology* 1989;172:857-860.
- Gray BN, Anderson JE, Burton MA, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres. *Aust N Z J Surg* 1992;62:105-110.
- Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, et al. Selective Internal Radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 1989;42:192-196.
- Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of yttrium-90 glass microspheres (therasphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:335-345.
- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
- Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
- Hilgard P, Hamami M, Fouly A, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: european experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741-1749.
- Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- Gordon AC, Gabr A, Riaz A, et al. Radioembolization super survivors: extended survival in non-operative hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol* 2018;41:1557-1565.
- Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2016;39:1580-1588.
- Ni J-Y, Xu L-F, Wang W-D, et al. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:17206-17217.
- Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial y90 radioembolization versus chemoembolization for patients

- with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Trends* 2015;9:289-298.
27. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163.
  28. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1358-1365.
  29. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
  30. Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2016;1:35-42.
  31. Kulik L, Vouche M, Koppe S, et al. Prospective randomized pilot study of y90 +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:309-317.
  32. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.
  33. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, et al. SIR ve NIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36.
  34. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, et al. Hepatocellular carcinoma tumor dose response after 90y-radioembolization with glass microspheres using 90Y-SPECT/CT-based voxel dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:451-461.
  35. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, et al. The impact of combining selective internal radiation therapy (SIRT) with sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the SORAMIC trial palliative cohort. *J Hepatol* 2018;68:102.
  36. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:163-171.
  37. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201.
  38. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radiation segmentectomy: potential curative therapy for early hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2018;287:1050-1058.
  39. Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, et al. Segmental yttrium-90 radioembolization versus segmental chemoembolization for localized hepatocellular carcinoma: results of a single-center, retrospective, propensity score-matched study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:777-785.
  40. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, et al. Radiation segmentectomy versus selective chemoembolization in the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:30-37.
  41. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:779-790.
  42. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1587-1596.
  43. Roxburgh P, Evans TRJ. Systemic Therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther* 2008;25:1089-1104.
  44. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, et al. Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-1036.
  45. Kudo M. Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:144-148.



# Metastatik Karaciğer Kanseri Tedavisinde Radyoembolizasyon

## Radioembolization in the Treatment of Metastatic Liver Cancer

• Nuriye Özlem Küçük, • Pınar Akkuş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Radyoembolizasyon primer karaciğer tümörlerinde olduğu kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de güvenilirliği kanıtlanmış ve tolere edilebilir yan etkileri olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi esas olarak unrezektabl, kemoterapiye refrakter tümörlerin tedavisinde kullanılmakta iken son zamanlarda, kemoterapiye ek olarak veya cerrahi öncesi tümörün küçültülmesi amacıyla da kullanılmaktadır. Halen devam etmekte olan klinik araştırmalar bu tedavinin geleneksel sistemik tedaviler veya transarteriyel kemoembolizasyon ile ilk basamakta başarı oranlarının karşılaştırılmasını hedeflemektedir. Bu derlemede metastatik karaciğer tümörlerinde radyoembolizasyonun yeri, mevcut literatürdeki çalışmalar baz alınarak anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoembolizasyon, metastatik karaciğer tümörleri, mikroküreler

### Abstract

Transarterial radioembolization is an important alternative for treatment of primary liver tumors and metastatic liver disease. While initial indication of radioembolization was the last step in unresectable tumors refractory to chemotherapy, recently, it is also used in addition to chemotherapy or to decrease tumor size before surgery. Ongoing clinical studies target comparing the success rates of this local therapy with traditional systemic therapies or transarterial chemoembolization as the first-line therapy. In this section, clinical results of transarterial radioembolization in metastatic liver tumors based on the literature and targeted indications of use will be mentioned.

**Keywords:** Radioembolization, metastatic liver tumors, microspheres

### Giriş

Ekstrahepatik metastatik hastalığı olan hastaların yaklaşık yarısında karaciğer tutulumu da gözlenmektedir. Karaciğer tutulumunun hastalığın seyri üzerindeki majör etkileri nedeniyle cerrahi tedavi bu hastalarda ilk basamak tedavidir. Ancak ekstrahepatik yayılımın da olması veya karaciğer rezervinin kötü olması gibi durumlarda cerrahi mümkün olamamakta ve alternatif lokal ablatif veya sistemik tedavi seçenekleri denenmektedir. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) primer tümörler kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Başta

kolorektal kanser karaciğer metastazları olmak üzere metastatik tümörlerde kullanımına ilişkin pek çok klinik çalışma mevcuttur. TARE, hem mikroembolik hem de radyoaktif özelliği ile etkin, selektif uygulanması ile güvenli bir tedavi olup son yıllarda kullanımı çok çeşitli endikasyonlarda giderek yaygınlaşmıştır.

### Metastatik Hastalıkta Hasta Seçim Kriterleri

Tedavi öncesi değerlendirmede en önemli parametre Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu performans skorudur. Performans skoru belirgin şekilde kötü olan hastalarda tedavi ilişkili yan etkiler ve radyasyon ilişkili karaciğer

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Nuriye Özlem Küçük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: kucuko68@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0717-8261

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



hasarı sıklığı artmaktadır (1,2). Performans skoru iyi olan hastalar öncelikle cerrahi gibi olası küratif tedaviler açısından değerlendirilmelidir. Cerrahiye uygun olmayan karaciğer metastazlı hastalarda en az 2 ya da 3 farklı kemoterapi rejimi uygulandıktan sonra Y-90 mikroküre tedavisi düşünülmelidir. Bu nedenle standart rejimlerin dışına çıkmamak amacı ile yeni kemoterapötik ajanlardaki gelişmeler göz önünde bulundurularak her hasta klinik onkolog tarafından değerlendirilmelidir. Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken konu aktif yaygın ekstrahepatik hastalığın varlığıdır. Ancak meme kanserli hastalardaki stabil kemik metastazları yavaş progresyonları nedeni ile hastanın yaşam beklentisini etkilemediği için bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır. Bu kriterleri sağlamayan olgularda yapılan multidisipliner değerlendirme sonrası olası fayda ve zarar hesabı yapılarak seçilmiş olgulara uygulanmasında fayda vardır.

### **Kolorektal Kanser Metastazlarında Radyoembolizasyon**

Kolorektal kanserler karaciğere metastaz yapan en sık tümörler olduğundan metastatik tümörlerde TARE çalışmaları bu konuda yoğunlaşmıştır. TARE'nin birinci basamakta standart kemoterapi protokollerine eklenmesinin tek başına kemoterapi uygulaması ile karşılaştırıldığı SIRFLOX, FOXFIRE ve FOXFIRE Global olmak üzere üç büyük randomize kontrollü çalışma mevcuttur. İlk geniş ölçekli, randomize kontrollü çalışma olan SIRFLOX çalışmasında 530 kemoterapiye duyarlı metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastasında kemoterapiye radyomikroküreler ile selektif karaciğer tedavisi eklendiğinde tedavi yanıt oranının belirgin arttığı (%69'a karşın %79), karaciğer için progresyonsuz sağkalımın (PFS) 7,9 ay uzadığı ve karaciğerde progresyon riskini %31 azalttığı gösterilmiştir. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda ekstrahepatik hastalığın ilerlemesi nedeniyle intraarteriyel mikroküre tedavisi uygulanan hastalarda genel PFS'de bir iyileşme gözlenmemiştir (3).

SIRFLOX'a benzer dizayna sahip diğer bir çalışma olan FOXFIRE'da, FOLFOX'a ilave olarak araştırmacının seçimine bırakılarak bevacizumab veya cetuximab kullanılmıştır (4). Yine FOLFOX-temelli kemoterapinin değerlendirildiği diğer bir çalışma olan FOXFIRE GLOBAL'de 6 ülke ve 80 merkezden olmak üzere 209 hasta dahil edilmiştir (5). Bu çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği ve toplam 1075 hastanın dahil edildiği meta-analizde, her ne kadar karaciğerde tedaviye iyi yanıt alınsa da karaciğer dışı metastazların bulunduğu hastalarda genel sağkalım

açısından kemoterapiye intraarteriyel mikroküre tedavisi eklenen ve eklenmeyen hastalar arasında istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir (6).

Bununla birlikte bu çalışmalarda, birinci basamak tedavide TARE'nin kemoterapi ile kombine edilmesinin kemoterapinin karaciğer metastazlarına ulaşımına olumsuz bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. TARE sonrasında tekrar sistemik ya da intraarteriyel yol ile kemoterapi verilmesi de mümkün olmuştur (5,7,8). mKRK'de FOLFOX-temelli yapılmış diğer çalışmalarda da değişik sıklıklarda grade  $\geq 3$  olay tanımlanmıştır (9,10,11,12,13).

Intraarteriyel mikroküre tedavisinin unrezektabl karaciğer metastazı olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi ile birlikte kullanımının tümörlerin rezektabl boyuta indirilmesinde faydalı olduğu da bildirilmiştir (14).

Radyoembolizasyonun, mKRK'li hastalarda ilk basamak tedaviye eklenmesinin objektif yanıt oranında artış ve progresyona kadar geçen sürede uzama sağladığını ve etkin bir tedavi olduğunu gösteren başka randomize kontrollü çalışmalar da mevcuttur (15,16). Intraarteriyel mikroküre, ilk basamak tedavi sonrasında kemoterapinin etkinliğini arttırmak amacıyla veya kemoterapiden fayda görülmemesi durumunda da denenmiş ve PFS ve genel sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (17,18,19). Özellikle son evre kemoterapiye dirençli ve karaciğer rezeksiyonu, hepatik arteriyel infüzyon pompası ile kemoterapi gibi çok sayıda tedavi denenmiş hastalarda sadece destek tedavi ile kıyaslandığında genel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (20). Bu hastaların %45'inde komplet veya parsiyel metabolik yanıt elde edilebilmiş ve radyoembolizasyon sonrası median genel sağkalım 13 ay olarak bildirilmiştir (21). Bu nedenle, klinik uygulama kılavuzlarında bu endikasyon da önerilmektedir (22).

### **Nöroendokrin Tümör Metastazlarında Radyoembolizasyon**

Nöroendokrin tümörler (NET), hepatoselüler kansere benzer şekilde iyi arteriyel kanlanmaya sahip olduklarından karaciğer metastazları radyoembolizasyon için ideal hedef olarak kabul edilir. TARE, NET karaciğer metastazlarında hem semptom kontrolü sağlamak hem de sağkalımı arttırmak amacıyla kullanılır. Unrezektabl, tedaviye refrakter, progresif veya semptomatik metastatik NET'lerde ilk basamakta kemoterapi ile birlikte TARE verilen hastalarda sağkalım avantajı ile semptom kontrolü sağlandığı ve yaşam kalitesini arttığı bildirilmiştir

(23). NET'lerin karaciğer metastazlarında TARE ilk basamak tedavide veya tedaviye dirençli hastalarda kurtarma tedavisinde etkin bir seçenektir. Progresif veya semptomatik ve tedaviye yanıtız metastatik NET tanısı ile birinci basamak tedavide 5-FU ile kombine olarak TARE uygulanan hastalarda medyan genel sağkalım 29 ila 36 ay arasında bildirilirken Kennedy ve ark. yaptığı 148 hastalık en geniş çaplı çalışmada medyan genel sağkalım 70 ay olarak bildirilmiştir (23,24,25,26). Buna ek olarak, hastaların %55'inde semptomlarda düzelme olduğu, sağlık ilişkili yaşam kalitesinin 24 ay boyunca stabil olduğu veya düzeldiği bildirilmiştir (27). Radyoembolizasyon, diğer tıbbi, cerrahi veya lokal ablatif tedavilere yanıt vermeyen metastatik NET'li hastaların kurtarma tedavisinde de etkin bir tedavidir. Bu hastalarda TARE ile %12,5-66,0 arasında bildirilen objektif yanıt oranı sağlanabilir (28,29,30,31,32). Progresyona kadar geçen süre ve sağkalım oranları umut vericidir. Bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %57 ve %35 olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda genel olarak, tedaviye dirençli hastalarda karaciğer metastazlarının birinci basamak veya kurtarma tedavisinde radyoembolizasyonun iyi tolere edilebilen, yaşam kalitesinde düzelme sağlayan, etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

### **Meme Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon**

Meme kanseri karaciğer metastazları genellikle kötü prognozudur. Kemoterapi refrakter metastatik meme kanserinde de radyoembolizasyon tedavisi denenmiş olup yan etkilerinin tolere edilebilir, karaciğer lezyonlarına etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Coldwell ve ark. kırk dört metastatik meme kanseri hastasının takiplerinde 14. ayda sağkalımın %84 olduğu bildirmişlerdir (33). Çalışmada, hastaların %47'sinde radyolojik olarak, %95'inde ise metabolik olarak parsiyel yanıt elde edildiği gösterilmiştir (33). Elli iki hastalık bir seride TARE sonrası medyan genel sağkalımın 11,5 ay olduğu bildirilmiştir. Performans skoru iyi olan ve karaciğer fonksiyonları korunmuş olan hastalarda daha uzun sağkalım süreleri gözlenmiştir (14,3 aya karşın 8,2 ay). Hastaların %56'sında parsiyel yanıt, %35'inde stabil hastalık ve %10'unda progresif hastalık olduğu izlenmiştir. Kırk dört hastalık bir diğer seride ise 14. ayda sağkalım oranının %84 olduğu, hastaların %47'sinde radyolojik, %95'inde metabolik parsiyel yanıt alındığı bildirilmiştir (34,35). Bu grup hastada yapılan diğer çalışmalarda da genel sağkalım 35 hafta-13,6 ay, stabil hastalık oranı %39-63 arasında raporlanmıştır (33,36,37,38).

Metastatik meme kanseri hastalarında intraarteriyel mikroküre tedavisi ile genellikle minör komplikasyonlar geliştiği bildirilmiş olup tedavi ile ilişkili ölüm ve radyasyona sekonder venooklüziv hastalık oranları çok düşüktür. Meme kanserinin karaciğer metastazlarına yönelik olarak mitomycin C ile intraarteriyel mikroküre tedavisinin karşılaştırıldığı bir klinik araştırma halen devam etmektedir.

### **Oküler Melanom Metastazlarında Radyoembolizasyon**

Oküler melanomların sıklıkla karaciğer metastazı şeklinde nüks ettikleri ve karaciğer metastazının sağkalım üzerine en önemli faktör olduğu göz önünde bulundurularak lokal tedavilerin çeşitli kombinasyonlar ile birlikte etkinliğinin değerlendirildiği prospektif çalışmalar planlanmıştır. Sistemik tedaviye dirençli, unrezektabl kutanöz veya oküler metastatik melanomu olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada sadece destek tedavi alan hastalara göre intraarteriyel mikroküre uygulanan hastalarda tanı anından itibaren sağkalımın belirgin uzadığı gösterilmiştir (19,9 aya karşın 4,8 ay) (39). Gonsalves ve ark. yaptığı 32 hastalık çalışmada TARE sonrası medyan genel sağkalımın 10,0 ay, PFS'nin 4,7 ay olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi <%25 hastalık yükü olanlarda, TARE'ye radyolojik olarak yanıt izlenen hastalardagenel sağkalımın (10,5'e karşın 3,9 ay) ve PFS'nin daha uzun (6,4 ay'a 3,0 ay) olduğu bildirilmiştir (40). Bu hastalarda TARE ile transarteriyel kemoembolizasyon tedavisini karşılaştıran; SIRT + nivolumab, SIRT + ipilimumab şeklindeki kombinasyonlarının kullanıldığı prospektif klinik çalışmalar devam etmektedir.

### **Pankreas Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon**

Lokal ileri evre veya metastatik pankreas kanserinde 5 yıllık sağkalım <%5'tir. Prospektif ve retrospektif çalışmalarda tedaviye yanıtız hastalarda radyoembolizasyon tedavisinin sonuçları umut vericidir. Metastatik pankreas kanserinde intraarteriyel mikroküre tedavisi verilen hastalardan oluşan bir seride median sağkalım 5,5 ay iken, primer tümörü çıkarılan hastalarda 13,6 ay olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar 5-FU ile birlikte intraarteriyel mikroküre uygulanmasının metastazları kontrol etmede etkin olsa da, pankreas kanserinde sağkalımı belirleyen esas faktörlerin ekstrahepatik progresyon ve primer tümörün rezeksiyonu olduğu bildirilmiştir (41).

## Renal Hücreli Karsinom Metastazlarında Radyoembolizasyon

Renal hücreli karsinomun karaciğer metastazlarının nadir olması nedeniyle bu hastalarda SIRT konusunda klinik deneyimler oldukça sınırlı olup literatürde mevcut olgu serilerinde ortalama sağkalım 12 ay olarak bildirilmiş, bir hastada komplet yanıt elde edilebildiği gösterilmiştir (42). Renal hücreli kanserlerin hipervasküler karakterde tümörler olması, radyonüklid mikroküre tedavisi sonuçlarının umut verici olacağını düşündürmektedir. Bu konuda devam etmekte olan bir klinik araştırma da mevcuttur (ACTRN 12610000690055).

## Akciğer Kanseri Metastazlarında Radyoembolizasyon

Metastatik karaciğer hastalığı varlığında akciğer kanserinde karaciğer lezyonlarına yönelik cerrahi girişimin anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Bu durumda karaciğere yönelik lokal tedavilerin de rolü tartışmalı olup radyoembolizasyon tedavisi ile ilgili veri çok sınırlıdır. Murthy ve ark. çalışmalarında çeşitli histopatolojik tiplerde akciğer kanseri olan 6 hastada genel sağkalım 2,7 ay olarak bildirilmiştir (43). Gaba ve ark. ise intraarteriyel mikroküre tedavisi ile kemorefrakter hastalığı olan 2 hastada komplet yanıt elde ettiklerini raporlamışlardır (44).

## Sonuç

Radyoembolizasyon primer karaciğer tümörlerinde olduğu kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de güvenilirliği kanıtlanmış ve tolere edilebilir yan etkileri olan bir tedavi yöntemidir. Erken basamakta konvansiyonel tedavilerin başarısını arttırdığı ve bazı hastalarda cerrahi şansına katkıda bulunduğu gösterilmiş olup devam etmekte olan klinik araştırmaların sonuçları ile klinik kullanım alanının daha da yaygınlaşması beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1627-1639.
2. Goldberg RM, Hurwitz HI, Fuchs CS. The role of targeted therapy in the treatment of colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4(8 Suppl 17):1-10.
3. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) Plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723-1731.
4. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, et al. FOXFIRE Protocol Development Group and the NCRI Colorectal Clinical Study Group FOXFIRE protocol: an open-label, randomized, phase III trial of 5-fluorouracil, oxiplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497.
5. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicenter, randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18:1159-1171.
6. Sharma RA, Wasan HS, Van Hazel GA, et al. Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radio-therapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:3507.
7. Van den Eynde M, Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Rec Clin Trials* 2009;4:56-62.
8. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiation Oncology Biol and Phys* 2006;65:412-425.
9. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxiplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxiplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
10. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-4705.
11. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al. Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double blind, randomized phase III study (HORIZON) *J Clin Oncol* 2012;30:3588-3595.
12. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxiplatin and fluorothymidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Oncol* 2008;26:3523-3529.
13. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J med* 2014;371:1609-1618.
14. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxiplatin,

- fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1099-1106.
15. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004;88:78-85.
  16. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720.
  17. Sangro B. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2010; Abs. 250.
  18. Lim L, Gibbs P, Yip D, et al. A prospective evaluation of treatment with Selective Internal Radiation Therapy (SIR-spheres) in patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer previously treated with 5-FU based chemotherapy. *BMC Cancer* 2005;5:132.
  19. Van Hazel G, Pavlakis N, Goldstein D, et al. Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:4089-4095.
  20. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:96-105.
  21. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:296-305.
  22. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-1422.
  23. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-491.
  24. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008;113:921-929.
  25. Cao CQ, Yan TD, Bester L, Morris DL. Radioembolization with yttrium microspheres for neuroendocrine tumour liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:537-543.
  26. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
  27. McElmurray JH. In World Conference on Interventional Oncology 2012; Abs. 47.
  28. Kalinowski M, Dressler M, König A, et al. Selective internal radiotherapy with yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion* 2009;79:137-142.
  29. Murthy R, Kamat P, Nunez R, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:145-151.
  30. Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M, Nyman R, Granberg D. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;43:1425-1431.
  31. Peker A, Çiçek O, Soydal C, et al. Radioembolization with yttrium-90 resin microspheres for neuroendocrine tumor liver metastases. *Diagn Interv Radiol* 2015;21:54-59.
  32. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008;31:271-279.
  33. Coldwell, DM, Kennedy AS, Nutting C. Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:800-804.
  34. Cianni R, Pelle G, Notarianni E, et al. Radioembolisation with 90Y-labelled resin microspheres in the treatment of liver metastasis from breast cancer. *Eur Radiol* 2013;23:182.
  35. Golubnitschaja O, Yeghiazaryan K, Stricker H, et al. Patients with hepatic breast cancer metastases demonstrate highly specific profiles of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 after SIRT treatment as compared to other primary and secondary liver tumours. *BMC Cancer* 2016;16:357. Published 2016 Jun 8. doi:10.1186/s12885-016-2382-2.
  36. Haug AR, Tiega Donfack BP, Trumm C, et al. 18F-FDG PET/CT predicts survival after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer. *Nucl Med* 2012;53:371-377.
  37. Saxena A, Kapoor J, Meteling B, Morris DL, Bester L. Yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemoresistant breast cancer liver metastases: a large single-center experience of 40 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1296-1303.
  38. Fendler WP, Lechner H, Todica A, et al. Safety, efficacy, and prognostic factors after radioembolization of hepatic metastases from breast cancer: a large single-center experience in 81 patients. *J Nucl Med* 2016;57:517-523.
  39. Xing M, Prajapati HJ, Dhanasekaran R, et al. Selective internal yttrium-90 radioembolization therapy (90Y-SIRT) versus best supportive care in patients with unresectable metastatic melanoma to the liver refractory to systemic therapy: safety and efficacy cohort study. *Am J Clin Oncol* 2017;40:27-34.
  40. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, Anne PR, Doyle L, Sato T. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:2,468-73.

41. Gibbs P, Do C, Lipton L, et al. Phase II trial of selective internal radiation therapy and systemic chemotherapy for liver-predominant metastases from pancreatic adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:802.
42. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-2540.
43. Murthy R, Mutha P, Lee JH, Oh Y. Yttrium-90-labeled microsphere radioembolotherapy of liver-dominant metastases from thoracic malignancies. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:299-300.
44. Gaba RC, Lakhoo J. Yttrium-90 microsphere radioembolization for treatment of lung cancer hepatic metastases. *Case Rep Oncol* 2012;5:479-486.



# Nöroendokrin Tümör Tedavisinde Radyoembolizasyon

## Radioembolization in the Treatment of Neuroendocrine Tumors

© Zeynep Gözde Özkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Metastatik hale geçtikten sonra oldukça agresif bir form kazanan nöroendokrin tümör (NET) tanılı hastalarda karaciğer metastazları sağkalımı belirlemektedir. Ancak genelde multifokal ve diffüz şekilde yayılım göstermeleri nedeniyle hepatic rezeksiyon pek çok hastada mümkün olmamaktadır. Bu aşamadan sonra seçilmesi gereken tedavi modalitesi hakkında halen kılavuzlarda görüş birliği bulunmamaktadır. Bu derlemede, radyoembolizasyonun karaciğer metastazlı NET tanılı hastalardaki kullanımı, var olan diğer lokal ve sistemik tedavi modaliteleri ile birlikte ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nöroendokrin tümör, karaciğer metastazi, bland embolizasyon, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon, peptid reseptör radyonüklid tedavisi

### Abstract

Presence of liver metastases in a neuroendocrine tumor (NET) patient determines survival. Although surgical resection is accepted as a curative treatment modality, the multifocal and disseminated nature of hepatic metastases in NET patients does not allow this modality to be used often. There is no consensus for the convenient choice of treatment for inoperable hepatic metastases in NET patients. In this review, usage of radioembolization in NET patients with hepatic metastases is discussed along with other local and systemic therapy modalities.

**Keywords:** Neuroendocrine tumor, hepatic metastases, bland embolization, chemoembolization, radioembolization, peptide receptor radionuclide therapy

### Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET), ender görülen ve oldukça komplike klinik tablolar oluşturabilen heterojen bir grup tümördür. Gastrointestinal ve bronkopulmoner traktan gelişebilmekle birlikte yaklaşık %70'i gastroenteropankreatik (GEP) sistemden köken alır (1). İnsidansları 100.000 kişide 5,25 olarak bildirilmiştir (2).

NET'lerin, nöroamin ve peptidleri sentezleme, depolama ve sekrete edebilme özellikleri bulunur (3). Karsinoid sendrom denilen ve flushing, diyare, sağ kalp yetmezliği gibi bulgular içeren tablolara yol açabilen fonksiyone NET'ler olabileceği gibi, nonfonksiyone NET'ler de bulunabilir. Fonksiyone NET'lerin yol açtığı

linik tablo 25 yıldan daha uzun süredir somatostatin analoglarıyla (SSA) tedavi edilmektedir (4). Ancak hastalık progresyonunda hasta yönetimi daha karmaşık bir hal almakta ve alternatif tedavilerin seçiminin hem sağkalım hem de hayat kalitesi üzerinde önemli etkisi olmaktadır.

NET'ler her ne kadar yavaş büyüyen tümörler olsalar da başlangıç veya hastalık sürecinde metastaz saptanmasından sonra sağkalım yaklaşık olarak 3 yıl olarak bildirilmiştir (5). Karaciğer, metastatik hastalığın en sık görüldüğü organdır (6). NET'lerin karaciğer metastazlarında uygulanması gereken optimal tedavi belirli değildir. Günümüzde cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon (RFA), kemoembolizasyon ve

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeynep Gözde Özkan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zgozdeozkan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0360-358X

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

radyoembolizasyon uygulanabilecek lokal tedaviler iken, sistemik tedavi seçenekleri arasında SSA, interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), sitotoksik kemoterapötikler, rapamisinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü ajanlar ve antianjiyojenik ilaçlar sayılabilir. Yüz sekiz tane, primer kitlenin rezeksiyonu sonrasında karaciğer metastazı gelişmiş olan GEP-NET hastasından oluşan bir çalışmada hepatik tümör sayısı, Ki-67 değerinin yüksekliği ve tedavi şeklinin sağkalım üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (7). Çalışmada karaciğer metastazları için hastaların 48 tanesine lokal tedaviler (kemoembolizasyon, RFA, metastazektomi), 15 tanesine sistemik tedaviler (IFN- $\alpha$ , SSA ve kemoterapi) ve 45 tanesine kombine tedavi (hem lokal hem sistemik tedavi) uygulanmış olup, medyan sağkalım lokal tedavi alan grupta 60 ay iken, sistemik tedavi grubunda 13 ay, kombine tedavi grubunda ise 27 ay olarak bildirilmiştir. Yazarlar tedavi sürecine lokal tedavilerin eklenmesinin sağkalım üzerine olumlu etki yaptığını ifade etmişlerdir.

Lokal tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, karaciğere sınırlı metastatik hastalıkta en iyi sağkalıma yol açan tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir (8,9,10). Ancak genelde tümör sayısının fazlalığı nedeniyle her hastada cerrahi tedavi seçeneğini kullanmak mümkün olmamaktadır. Pankreatik NET grubunda karaciğer metastazlarının tedavisi ile ilgili 13 çalışmayı içeren bir meta-analizde, karaciğer metastazları cerrahi olarak rezeke edilen hasta grubunda sağkalım 84 ay olarak bildirilmişken, karaciğer metastazları diğer yöntemlerle tedavi edilmiş grupta bu süre 17 ay olarak ifade edilmiştir (11). Yazarlar hepatik rezeksiyonun semptom cevabını da daha iyi sağladığını vurgulamışlardır. Scott ve ark. hepatik rezeksiyonla %70 ve üzerinde yapılan sitoredüksiyonun anlamlı sağkalım avantajı (134 vs. 38 ay) sağladığını bildirmişlerdir (12). Touzios ve ark. ise karaciğerdeki tümör oranının %50'nin üzerinde olduğu durumda rezeksiyonun sağkalım avantajı sağlamadığını vurgulamışlardır (13). Hepatik rezeksiyon nadiren küratif bir tedavi yaklaşımı olup, R0 rezeksiyona rağmen hastaların %90'dan fazlasında nüks hastalık gelişmektedir (14,15). Ayrıca genelde metastatik lezyonların karaciğer içinde multifokal veya diffüz yayılım göstermeleri nedeniyle hastaların ancak %5-15'i rezeksiyon için uygundur (16).

RFA genelde sınırlı metastatik hastalıkta, tümör odakları 5 cm'den küçükse, cerrahiden kaçınmak veya desteklemek amacıyla yapılır (17). Bland embolizasyon veya kemoembolizasyon multifokal ve diffüz metastatik hastalık varlığında kullanılabilir lokal tedavi yöntemleridir. Son birkaç dekattır kullanılmakta olan radyoembolizasyon da benzer endikasyonlarla

karaciğer metastazlı NET hastalarında uygulanmaktadır. Radyoembolizasyon sonrasında, bland embolizasyon ve kemoembolizasyon işlemleri sonucunda görülen hepatik iskemi gelişmemesi nedeniyle özellikle akut ve subakut toksisiteler açısından diğer iki metottan daha üstün olarak değerlendirilmektedir (18).

Elf ve ark.'nın karaciğer metastazlı ince barsak kökenli 11 NET hastasını içeren ve bland embolizasyon ile radyoembolizasyonun tedavi etkinliğini karşılaştırdıkları prospektif, randomize çalışmalarında tedavinin 3. ayında yapılan kontrollerde polivinil alkol partikülleriyle yaptıkları bland embolizasyonun Solid Tümörlerde Değerlendirme Kriterleri'ne (RECIST) göre yapılan değerlendirmede reçine küreler ile yapılan radyoembolizasyona göre daha etkin tedavi kontrolü sağladığını göstermekle birlikte, 6. ay kontrolünde iki tedaviye verilen yanıt arasında anlamlı fark saptamadıklarını bildirmişlerdir (18). Bu durumu radyotoksik etkinin, iskemik etkiden daha geç görülmesi ile açıklamışlardır. Radyoembolizasyon ile tetiklenen immün aktivasyonun tedavi yanıtında etkili olduğunu gösteren başka tümör gruplarında yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (19). Chew ve ark., 41 tane hepatosellüler karsinom tanılı ve radyoembolizasyon ile tedavi edilmiş hastada Y-90 mikroküreler ile yapılan radyoembolizasyonun lokal immün yanıtı neden olduğunu ve bu yanıtın pek çok immün kaskadı (T, öldürücü hücreler ve doğal öldürücü hücreler aktivasyonu, antijen sunumu ve immün hücre motilitesi) aktive ederek erken ve geç dönemde görülebilecek sistemik yanıtlara da yol açabileceğini vurgulamışlardır (19). Bu durum Elf ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu görünmekte olup, radyoembolizasyonun immünoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında yüz güldürücü sonuçlar doğurabileceğini de düşündürmektedir (18). Radyoterapinin, immünoterapinin etkinliğini abskopal etki üzerinden kuvvetlendirebildiği ve bunun radyoembolizasyon için de geçerli olabileceğini gösteren literatürde bir kaç adet olgu sunumu bulunmaktadır (20,21). Radyoembolizasyonun bu yöndeki kullanım alanını kesinleştirmeye yönelik geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bland embolizasyon, embolizan maddenin yanında kemoterapötik ajanların da kullanıldığı kemoembolizasyon ile karşılaştırıldığında, 2 yöntem arasında tedavi yanıtı ve sağkalım açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir (9,22,23). Yapılan çalışmalarda NET grubundaki karaciğer metastazlarında bland/kemoembolizasyon ile sağlanan hastalık kontrol oranı %11,1-100 (medyan: %50) ve sağkalım

9,3-80 ay (medyan: 36 ay) olarak bildirilmiştir (24,25,26). On bir tane bland/kemoembolizasyon ve 7 adet radyoembolizasyon yapılmış hastanın incelendiği sistematik derlemelerinde Jia ve ark., NET hastalarının karaciğer metastazlarında uygulanan radyoembolizasyonun 3. ayında bakılan hastalık kontrol etkinliğini ortalama %86 (%62,5-100) olarak belirlemiş, medyan sağkalımı ise 28 ay (14-70 ay) olarak bildirmişlerdir (27). Hasta grupları arasındaki fark göz önüne alındığında direkt karşılaştırma mümkün olmasa bile özellikle radyoembolizasyonun hastalık kontrolündeki etkinliği oldukça yüz güldürücü düzeydedir. Medyan sağkalım açısından bland/kemoembolizasyon grubundan daha başarısız gibi görünmekle birlikte, 11 makaledeki toplam 388 hastanın 77 tanesinde (%19,8) radyoembolizasyondan önce bland embolizasyon veya kemoembolizasyon yapılmış olduğu göz önüne alındığında, radyoembolizasyon ile sağlanan daha düşük sağkalımın bu agresif gidişli hastalar nedeniyle olduğu söylenebilir.

On bir tane bland/kemoembolizasyon ve 7 adet radyoembolizasyon yapılmış hastaların değerlendirildiği başka bir derlemede, semptomatik yanıt, görüntüleme bazlı tedavi yanıtı ve sağkalım açısından radyoembolizasyon ile bland/kemoembolizasyon arasında anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte özellikle medikal destek tedavi gerektiren yan etkiler bland/kemoembolizasyon grubunda çok daha yüksek oranda saptanmıştır (28). Radyoembolizasyon sonrasında sık görülen yan etkiler post-radyoembolizasyon sendromu olarak da adlandırılan karın ağrısı, bulantı/kusma ve yorgunluk olup, sıklığı %44,4 olarak bildirilmiştir (27). Genelde hastaneye yatış gerektirmeyen basit destek tedaviler ile bu semptomlar giderilebilmektedir. Radyoembolizasyon sonrası görülebilecek en ciddi komplikasyon hedef olmayan organlardaki radyasyon hasarı olup, radyoembolizasyon öncesi dönemde yapılan hepatic arter perfüzyon çalışmasındaki titiz değerlendirme sayesinde yapılacak doğru hasta seçimi ve profilaktik olarak aberran damarların embolizasyonu gibi önlemlerin alınması ile büyük oranda önlenilmektedir. Benzer tedavi etkinliği için tekrarlayan bland/kemoembolizasyon işlemi yapmak gerekirken, radyoembolizasyonun genelde tek sefer ile benzer sonuçlar sağlayabildiği de embolizasyon tedavileri arasında seçim yaparken akılda tutulması gereken bir durumdur (25).

Rhee ve ark., karaciğer metastazlı NET tanılı 20 hastaya Y-90 reçine mikroküre ve 22 hastaya Y-90 cam mikroküre uygulamış ve tedavi yanıtını RECIST

kriterleriyle değerlendirdiklerinde %50 ve %54 gibi birbirine çok yakın oranlar bulmuşlardır (29). Medyan sağkalımlar da reçine ve cam mikroküreler için sırasıyla 28 ay ve 22 ay olarak bildirilmiştir. Mevcut sonuçlar kesin yargıya varmak için çok yetersiz olsa da iki mikroküre yönteminin NET hasta grubunda anlamlı bir tedavi farklılığına yol açmadığını düşündürmektedir.

Karaciğer metastazlı NET grubunda embolizasyon tedavisinin seçimi konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bu konuda devam eden prospektif randomize çalışmalar (Randomized Embolization Trial in Neuroendocrine Tumors, ClinicalTrials.gov NCT02724540) sonuçlandığında daha kesin ifadeler kullanmak mümkün olacaktır (30). Kılavuzlarda NET sebebiyle takip edilen hastalarda SSA tedavisi ile karsinoid semptomların suboptimal kontrolü sağlandığında karaciğere yönelik embolizasyon tedaviler ek tedavi olarak önerildiği gibi, everolimus ya da peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) gibi sistemik tedaviler de kombinasyon olarak önerilmektedir (31). Bir mTOR inhibitörü olan everolimusun metastatik NET hastaları için gelecek vaat eden bir anti-tümör ajanı olduğu farklı randomize faz 3 çalışmalarda (RADIANT 2-4) kanıtlanmıştır (32,33,34). SSA'larıyla kombinasyonunun yanında bu 2 ilaç grubunun radyoembolizasyon ile kombinasyonunun da güvenle kullanılabileceğini gösteren bir faz 1 çalışmada progresyonsuz sağkalım 18,6 ay iken, total sağkalım 46,3 ay olarak bildirilmiştir (35).

PRRT, tümörde eksprese edilen somatostatin reseptörleri yoluyla hedefe uygulanan sistemik bir radyonüklid tedavi yöntemidir. Bir randomize, faz 3 çalışma olan NETTER-1'de midgut NET hastalarında güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (36). PRRT'nin kemoterapi veya hedefe yönelik ajanlarla yapılan kombinasyon tedavilerine ilişkin sonuçlar da literatürde yer almaya başlamıştır. Yordanova ve ark., PRRT veya kemoterapi alırken progresse olmuş 15 adet grade 2/3 NET hastasında PRRT ve temozolomid (n=3) ile PRRT, temozolomid ve kapesitabin (n=12) kombinasyonunun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında medyan progresyonsuz sağkalımı 7,1 ay, medyan total sağkalımı ise 25,3 ay olarak belirtmiş olup, hasta grubunun büyük çoğunluğunda ciddi bir yan etki olmadığı da bildirilmiştir (37). PRRT'nin everolimus ile kombinasyonunun incelendiği bir faz 1 çalışma olan NETTLE'da da düşük gradlı NET hastalarının tedavisinde ümit vaat eden bir protokol olduğu bildirilmiştir (38).

Radyoembolizasyon ve PRRT kombinasyonu da tedaviye dirençli, karaciğer metastazlı NET tanılı hasta



grubunda başvurulabilecek alternatif bir yöntemdir. Hamiditabar ve ark., en az 1 kür Lu-177 DOTATATE ile yapılan PRRT uygulanmış 143 hastayı incelediklerinde bunlardan 51 tanesine daha önce hepatik embolizasyon (30 hastada bland/kemoembolizasyon, 10 hastada radyoembolizasyon, 11 hastada hem bland/kemoembolizasyon, hem radyoembolizasyon) yapıldığını ve hastalarda embolizasyon sayısı veya embolizasyon ile PRRT'nin ilk kürü arasında geçen süre ne olursa olsun, bu hasta grubunda klinik veya istatistiksel anlamlılığı olan herhangi bir toksisite saptanmadığını vurgulamışlardır (39). Bu çalışmada bland/kemoembolizasyon ve PRRT arasında geçen ortalama süre 32,4 (4,2-134,8) ay, radyoembolizasyon ve PRRT arasında geçen ortalama süre ise 30,5 (4,8-93,6) ay olarak bildirilmiş olup, yazarlar hepatik embolizasyon sonrası PRRT'ye başlamadan önce 4-6 ay beklenmesinin uygun olacağını vurgulamışlardır. Tedavi etkinlikleri incelendiğinde daha önce hepatik embolizasyon yapılmış ve yapılmamış grupta tedaviler sonrası saptanan stabil hastalık, parsiyel yanıt ve progrese hastalık oranları sırasıyla %59,5 ve %43,5, %17 ve %17, %23,4 ve %38,8'dir. Genel olarak hepatik embolizasyon almış grupta PRRT'den fayda görme oranı %76,5 olarak saptanmışken, bu oran embolizasyon yapılmamış grupta %61,1 olarak bildirilmiştir. Literatürde PRRT'den sonra progrese olmuş karaciğer metastazlarına yönelik yapılmış radyoembolizasyon tedavileri ile de ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ezziddin ve ark., 23 hastada PRRT sonrasında kurtarma tedavisi olarak uygulanan radyoembolizasyon sebebiyle hastaların hiçbirinde ciddi toksisite gelişmediğini belirtmiş ve medyan sağkalımı radyoembolizasyon işleminden itibaren 29 ay, PRRT'nin ilk küründen itibaren ise 54 ay olarak bildirmişlerdir (40). Yirmi hastalık, yaklaşık yarısında önce radyoembolizasyon ardından PRRT yapılmış, kalan yarısında ise önce PRRT, ardından radyoembolizasyon uygulanmış hastaların incelendiği bir başka çalışmada da grad 3 veya 4 nefrotoksisite, hepatotoksisite ve hematotoksisite olmadığı bildirilmiştir (41). Barbier ve ark., da karaciğer metastazları takipte progrese olmuş 40 NET tanılı hastaya yapılan 54 radyoembolizasyon tedavisini içeren çalışmalarında 18 hastanın (%45) daha önce PRRT almış olduğunu vurgulamış ve bu grupta hepatik fonksiyonlarda herhangi bir bozulmanın görülmediğini bildirmişlerdir (42). PRRT sonrası hepatik progresyon görülen hastalarda radyoembolizasyonun güvenle uygulanabileceğini bildirmekle birlikte karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan veya hepatik

tümör yükü çok olan hastalarda radyoembolizasyonda uygulanacak dozlarda azalmaya gidilmesinin gerekli olabileceğini de vurgulamışlardır.

Altmış dokuz GEP-NET hastasını içeren ve bu gruptan 12 tanesine daha önce kemoembolizasyon yapılmış olan hastalardan oluşmuş bir çalışmada PRRT sonrası progresyonsuz sağkalım analizi yapılmış ve PRRT öncesi yapılmış kemoembolizasyonun erken hastalık progresyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (43). Kemoembolizasyon yapılmış ve yapılmamış gruptaki progresyonsuz sağkalımlar ise 13 ay ve 31 ay ( $p=0,002$ ) olarak bildirilmiştir. Daha önce kemoembolizasyon yapılmış 12 hastadan 9'unda (%75) PRRT'den sonraki 6 ay içinde, daha önce kemoembolizasyon yapılmış bölgelerde progresyon olduğu tespit edildiği ifade edilmiştir. Bu sebeple çalışmanın sonucunda PRRT öncesi karaciğerdeki tümör yükünü azaltmaya yönelik olarak kemoembolizasyon yapılması önerilmemiştir. Bu durum, bland/kemoembolizasyonun prensibinde var olan total hepatik arter oklüzyonu ve bunu takiben tümör hücrelerinde hipoksi yaratılması ile ilişkilendirilebilir (39). Çünkü kanser hücreleri hipoksik ortamda uygulanan radyoterapi veya kemoterapiye rezistans gösterebilmektedirler (44). Bu açıdan radyoembolizasyon işlemi esnasında hepatik arterde total oklüzyona sebep olunmaması hem böyle bir hipoksik ortamın oluşmasına sebep olmamakta, hem de hepatik arter kanalının açık olması sebebiyle ilerleyen dönemlerde yapılabilecek yeni tedavilere de engel olmamaktadır. Ancak bu hasta grubunda seçilmesi gereken embolizasyon yöntemi ile ilişkili olarak kılavuzlarda hala net bilgiler yer almamakta olup, randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Metastatik NET hastalarında kullanılabilecek diğer tedaviler arasında antianjiyojenik ilaçlar gelmektedir. Bu durumun sebebi NET'lerin hipervaskülerize tümörler olmalarıdır. Bir tirozin kinaz analogu olan sunitinibin çift kör, placebo kontrollü bir faz 3 çalışmada progrese pankreatik NET hastalarında istatistiksel olarak anlamlı progresyonsuz sağkalım artışı (5,6 ay) sağladığı saptanmıştır (45). Bir multikinaz inhibitörü olan pazopanib ve bir vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörü olan aksitinibin anti-tümör etkileri de bu hasta grubunda araştırılmış, VEGF-A2'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan bevacizumab da özellikle bu hasta grubunda oktreotid ve/veya everolimus ile kombine olarak kullanılmıştır (46). IFN- $\alpha$ 'nın da bu hasta grubunda karsinoid sendrom ile ilişkili semptomları %5-10 hastada azalttığı bildirilmiştir (47) olmakla birlikte Kuzey Amerika Nöroendokrin Tümör

Birliği Konsensus Kılavuzu'nda IFN- $\alpha$ 'nın toksisite ve yan etki profili göz önüne alındığında ancak başka tedavi seçeneği bulunmadığı durumda kullanılması gerektiği belirtilmiştir (31). Barbier ve ark., da 40 NET tanılı hastaya yapılan 54 radyoembolizasyon tedavisini içeren çalışmalarında bir hastalarının radyoembolizasyon ile ilişkili karaciğer hastalığı sebebiyle tedaviden 3 ay sonra öldüğünü ve altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı olmamasına ve dozimetrik çalışmaların hassasiyetle yapılmış olmasına rağmen hastanın kendisine söylendiğinin aksine kullandığı IFN- $\alpha$ 'yı radyoembolizasyondan 2 hafta önce kesip, en erken 3 ay sonra başlamak yerine radyoembolizasyondan hemen sonra başlamasının IFN- $\alpha$ 'nın radyosensitizer özelliği sebebiyle bu üzücü tablo ile son bulmuş olabileceğini ifade etmişlerdir (42). Çalışmalarının sonuç cümlelerinde de IFN- $\alpha$ 'nın radyoembolizasyondan en erken 3 ay sonra tekrar başlanabileceğini vurgulamışlardır.

NET'lerde genelde görülen düşük proliferatif aktivite ve muhtemelen DNA tamir enzimi olan metil-guanidin-metiltransferazın yüksek düzeyde eksprese edilmesi nedeniyle bu tümörler genelde kemorezistan kabul edilir (48). Nöroendokrin karsinom tanılı hastalara uygulanan platin-bazlı rejimlere genelde cevap alınsa bile, remisyon süresi kısadır (46). Kapesitabin ve temozolamid gibi diğer sitotoksik kemoterapötik ajanlarla devam eden çalışmalar sonuçlandığında agresif form kazanmış NET tanılı hastalar için alternatif tedavi seçenekleri hakkında daha çok yorum yapılabilir hale gelecektir (46).

## Sonuç

Sonuç olarak, yavaş seyirli bir hastalık olarak kabul edilen NET, metastatik hale geçtikten sonra oldukça agresif seyretmekte olup, özellikle karaciğer metastazları sağkalımı belirlemektedir. Bu hasta grubunda küratif tedavi seçeneği olarak cerrahi rezeksiyon telaffuz edilse de, pek çok hasta bu tedavi yöntemi için uygun olmamakta ve hepatik embolizasyon yöntemleri bu hasta grubunda sıklıkla başvuru olan yöntem olmaktadır. Her ne kadar tedavi etkinliği ve sağkalım açısından bland embolizasyon, kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon arasında belirgin bir farklılık saptanmamış olsa da, toksisite ve yan etki görülme sıklığının diğer yöntemlere göre daha az olması ve daha az tekrar gerektirmesi nedeniyle radyoembolizasyon diğer embolizasyon yöntemlerinden daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca başta PRRT olmak üzere, NET hastalarında kullanılan sistemik tedaviler ile de kombinasyonlarında olumlu sonuçlar alınmakta ve ciddi toksik etkilerle karşılaşmamaktadır. İmmünoterapi gibi henüz onkoloji tedavi protokollerine

yeni giren ancak çok yüz güldürücü sonuçlar gösteren bir tedavi modalitesi ile de olası kombinasyonunun önemli düzeyde tedavi etkinliğine yol açabileceği öngörülmektedir. Ancak karaciğer metastazlı NET hastalarında radyoembolizasyonun kullanımını daha kesin kriterlere kavuşturacak geniş hasta sayılı, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;20:3063-3072.
3. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
4. Kamp K, Gumz B, Feelders RA, et al. Safety and efficacy of everolimus in gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors after Lu177-octreotate. *Endocrine-Related Cancer* 2013;20:825-831.
5. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589-597.
6. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. Barcelona Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:74-87.
7. Lv Y, Han X, Xu XF, et al. Risk factors affecting prognosis in metachronous liver metastases from WHO classification G1 and G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after initial R0 surgical resection. *BMC Cancer* 2019;19:335.
8. Stinner B, Kisker O, Zielke A, et al. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon, and rectum. *World J Surg* 1996;20:183-188.
9. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, et al. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1235-1249; quiz 1250.
10. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10:3-8.
11. Yu X, Gu J, Wu H, et al. Resection of liver metastases: a treatment provides a long-term survival benefit for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2018;2018:6273947.

12. Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery* 2019;165:166-175.
13. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: Does aggressive management improve survival? *Ann Surg* 2005;241:776-785.
14. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:3129-3136.
15. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
16. Saxena A, Chua TC, Bester L, et al. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumour liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251:910-916.
17. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumours: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47-62.
18. Elf AK, Andersson M, Henrikson O, et al. Radioembolization versus bland embolization for hepatic metastases from small intestinal neuroendocrine tumors: short- term results of a randomized clinical trial. *World J Surg* 2018;42:506-513.
19. Chew V, Lee YH, Pan L, et al. Immune activation underlies a sustained clinical response to Yttrium-90 radioembolisation in hepatocellular carcinoma. *Gut* 2019;68:335-346.
20. Ghodadra A, Bhatt S, Camacho JC, et al. Abscopal effects and Yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1076-1080.
21. Deipolyi AR, Bromberg JF, Erinjeri JP, et al. Abscopal effect after radioembolization for metastatic breast cancer in the setting of immunotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:432-433.
22. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M. D.Anderson experience. *Cancer J* 2003;9:261-267.
23. Pericleous M, Caplin ME, Tsochatzis E, Yu D, Morgan-Rowe L, Toumpanakis C. Hepatic artery embolization in advanced neuroendocrine tumors: efficacy and long-term outcomes. *Asia Pac J Clin Oncol* 2016;12:61-69.
24. Clark OH, Benson AB et al. NCCN Neuroendocrine Tumors Panel Members. NCCN clinical practice guidelines in oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712-747.
25. Del Prete M, Fiore F, Modica R, et al. Multidisciplinary Group for NeuroEndocrine Tumors of Naples. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res* 2014;33:43.
26. Kulke MH, Shah MH, Benson AB et al. National comprehensive cancer network. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:78-108.
27. Zhongzhi Jia, Weiping Wang. Yttrium-90 radioembolization for unresectable metastatic neuroendocrine liver tumor: a systematic review. *Eur J Radiol* 2018;100:23-29.
28. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver- Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 2015;17:29-37.
29. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg* 2008;247:1029-1035.
30. Chen JX, Wileyto EP, Soulen MC. Randomized embolization trial for NeuroEndocrine tumor metastases to the liver (RETNET): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:390.
31. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2017;46:707-714.
32. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
33. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2001;364:514-523.
34. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387:968-977.
35. Kim HS, Shaib WL, Zhang C, et al. Phase 1b study of pasireotide, everolimus, and selective internal radioembolization therapy for unresectable neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Cancer* 2018;124:1992-2000.
36. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of Lu177-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
37. Yordanova A, Ahrens H, Feldmann G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy combined with chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2019;44: e329-e335.

38. Claringbold PG, Turner JH. Neuroendocrine tumor therapy with lutetium-177-octreotate and everolimus (NETTLE): a phase I study. *Cancer Biother Radiopharm* 2015;30:261-269.
39. Hamiditabar M, Ali M, Bolek L, et al. Safety and effectiveness of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy after regional hepatic embolization in patients with somatostatin-expressing neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2017;42:822-828.
40. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2012;53:1663-1669.
41. Geisler J. Toxicity of sequential treatment with radioembolization and PRRT in hepatic metastasized neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2012;53:1189.
42. Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M, Nyman R, Granberg D. Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1425-1431.
43. Campana D, Capurso G, Partelli S, et al. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1197-1205.
44. Rockwell S, Dobrucki IT, Kim EY, Marrison ST, Vu VT. Hypoxia and radiation therapy: past history, ongoing research, and future promise. *Curr Mol Med* 2009;9:442-458.
45. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
46. Cives M, Strosberg J. Treatment strategies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Curr Treat Options in Oncol* 2017;18:14.
47. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Eng J Med* 1983;309:129-133.
48. Kulke MH, Hornick JL, Fraumeni C, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:338-345.



# İntrahepatik Kolanjiyosellüler Karsinomlarda Yttrium-90 ile İşaretli Mikroküre Tedavisi

## Treatment of Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma with Y-90 Labelled Microspheres

© Hüseyin Tuğsan Ballı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malign sürecidir. Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile %20'sini oluşturur. Cerrahi tedavi, günümüzde tek potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir, ancak hastaların sadece %30'u anatomik koşullar, yetersiz karaciğer rezervi veya eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmaktadır. Cerrahi tedavi uygulanamayan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, termal veya non-termal ablasyonlar, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır. Bununla birlikte, özellikle sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında yan etkilerin az olması nedeniyle lokorejyonel tedaviler arasında yer alan yttrium-90 ile işaretli mikroküre tedavisi, özellikle son yıllarda öne çıkmaktadır.

Güncel çalışmaların birçoğu transarteriyel radyoembolizasyon tedavisinin İKK tedavisinde etkili olduğunu göstermekte ve bu tedavinin güvenli olduğunu artık kabul etmektedir. Ancak çalışmalar arasında hasta demografisi büyük farklılıklar göstermekte ve bu da tedavi etkinliği konusunda farklı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır. Bu durumun bireysel farklılıklar ve tümöral dokularda görülen biyolojik farklılıklar nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer, kolanjiyosellüler karsinom, mikroküre, yttrium-90

### Abstract

Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC) is a rapidly progressive malignancy of intrahepatic bile duct epithelium. ICC is the second most common primary malignant tumor of the liver which accounts for 10% to 20% of primary liver tumors. At the present time, surgery has been accepted as the only potential curative treatment method, however, only 30% of patients are eligible for surgical treatment because of anatomical situations, insufficient liver reserve, or concomitant comorbidities.

For ICC patients who are ineligible for surgical treatments, therapies like systemic chemotherapy, thermal or non-thermal ablations, and external radiotherapy are applied as an initial treatment. In addition, less side effects advantage over systemic chemotherapy, yttrium-90 marked microsphere treatment has been prominent especially in the last years.

The majority of the recent studies have proved the effectivity of yttrium-90 labelled microsphere treatment in ICC and accepted this treatment as a safe treatment. However, the variability of the patients' demographical features in these studies leads to different outcomes which is thought to be as a result of individual and biological discrepancies.

**Keywords:** Liver, cholangiocellular carcinoma, microsphere, yttrium-90

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Hüseyin Tuğsan Ballı, Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**E-posta:** tugsanballi@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5324-0097

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Giriş

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malignitesidir (1). Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile %20'sini oluşturur (1,2). İKK insidansı, 1975-1979 yıllarında 100.000'de 0,32'den, 1995-1999 yıllarında 100.000'den 0,85'e yükselmiştir (1). Günümüzde batı ülkelerinde erişkin popülasyonda insidansı 100.000'de 2,1'dir (3). Prognozu oldukça kötü olup, rezeke edilen hastalar dahil beş yıllık sağkalım %5'in altındadır (4). Cerrahi tedavi şu anda tek potansiyel küratif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir, ancak ne yazık ki hastaların sadece %30'u anatomik koşullar, yetersiz karaciğer rezervi veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmaktadır (5).

Rezeke edilemeyen hastaların medyan sağkalımının 6-12 ay olduğu bildirilmiştir. Cerrahi tedavi uygulanamayan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, termal veya non-termal ablasyon, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır (6). Palyatif tedaviler içinde sistemik kemoterapinin sunduğu yaşam beklentisi kısa olup sistemik toksik etkileri yüksektir (7). Bununla birlikte yan etkilerin az olması nedeniyle lokorejyonel tedaviler arasında yer alan yttrium-90 (Y-90) ile işaretli mikroküre tedavisi (YİMT) öne çıkmaktadır (8).

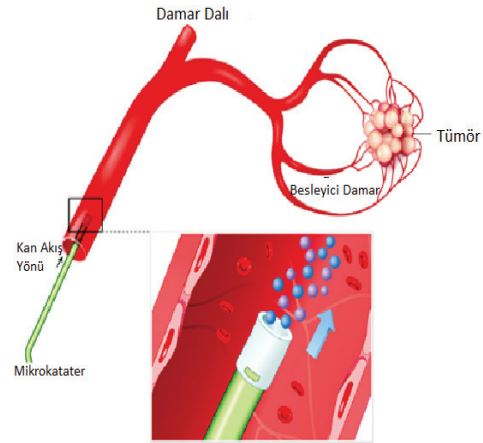
## Radyoembolizasyon Kavramı ve Tarihi

Radyasyona dayalı tümör tedavisi uzun zamandır bilinen ve birçok kanser türünde olduğu gibi karaciğer tümörlerinde de kullanılmış bir yöntemdir. Ancak karaciğer tümörlerinin tedavisi için radyasyon kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Normal karaciğer dokusunun radyasyona toleransı sadece 30 Gy olmakla beraber tümörosidal doz 70 Gy'nin üzerinde olmalıdır. Radyasyonun hedefe yönelik olarak uygulanmaması durumunda sağlam olan karaciğer dokusunda ciddi hasarlara yol açacaktır. Bu nedenle YİMT'de karaciğer maligniteleri için güvenli ve başarılı radyasyon kullanımının koşulu hedefe yönelik olması, dolayısıyla sağlam karaciğer parankiminin korunmasıdır.

Tüm transkateter tedavi teknikleri, antikanser tedavinin selektif olarak uygulanmasını hedeflediğinden, bu tekniklerin radyasyona dayalı kanser tedavileriyle birleştirilmesiyle YİMT kavramı ortaya çıkmıştır (Şekil 1) (9).

İlk Y-90 uygulamaları 1960'lı yıllarda köpekler üzerinde yapılan bir çalışma ile duyuruldu. Daha

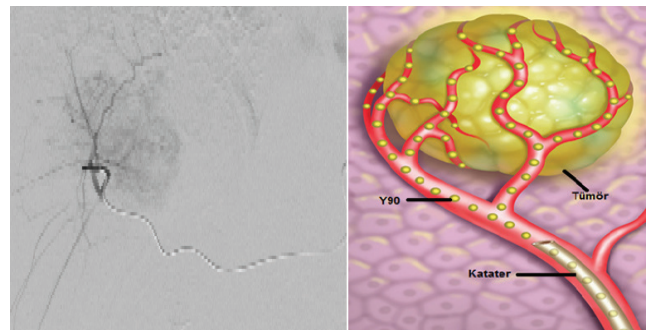
sonraki klinik çalışmalarda, opere edilemeyen pankreas, karaciğer, akciğer kanserlerinde YİMT teknikleri kullanıldı. Takip eden yıllarda intraarteriyel Y-90 mikroküre uygulamaları başlamış ve hepatic arter yoluyla karaciğer tümörlerinde elde edilen başarılar umut verici olmuştur. Bu araştırmalardan elde edilen veriler sayesinde intraarteriyel Y-90 mikroküre tedavisine olan ilgi artmıştır (10,11,12).



Şekil 1. Y-90 ile işaretli mikroküre tedavisi tekniği (13)

## Y-90 Radyoembolizasyon

Son yıllarda, radyoaktif mikropartiküllerinin infüzyonunu içeren yeni bir transarteriyel tedavi formu geliştirilmiş ve karaciğerin primer ve sekonder malignitelerinin tedavisi için umut vermiştir. Bu tedavi, karaciğer tümörlerinin beslenmelerini hepatic arterden alması prensibine dayanır. Tümör perfüzyonunun, çevreleyen karaciğer parankiminin perfüzyonundan birkaç kat daha fazla olması bu tedavi tedavinin etkinliğini artırmaktadır (14).



Şekil 2. Y-90 radyoizotop içeren mikrokürelerin transkateterarteriyel iletimi (15)

Y-90 tedavisi, bir selektif internal radyasyon tedavisi şeklindedir ve 20-60 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin transkateter arteriyel iletimini içerir (Şekil 2) (14). Y-90 saf bir  $\beta$  yayıcıdır ve 64,1 saatlik bir fiziksel yarı ömre sahip kararlı Zr-90'a bozunur.  $\beta$  parçacıklarının ortalama enerjisi, 0,9367 MeV'dir. Dokudaki ortalama menzili 2,5 mm olup maksimum menzil 12 mm'dir. En büyük avantajı, eksternal radyasyon uygulamalarına kıyasla çok daha yüksek lokal dozlara ulaşan, örneğin 120 Gy'lik hedef dozlara ulaşılabilmesidir (16).

Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, ateş ve karın ağrısı ile birlikte post-embolizasyon sendromu YİMT'nin en sık görülen yan etkisidir. Hastaların %55'inde ortaya çıkabilir ve iki haftadan uzun sürmeyen, kendi kendini sınırlayan bir tablo sergiler. Ayrıca, biyokimyasal olarak, alkalin fosfataz, alanin transferaz ve bilirubindeki sınırlı yükselmeler de bu tedavinin olası normal yan etkileri arasındadır (9). YİMT'nin neden olduğu en önemli yan etkilerden diğerleri de Radyoembolizasyon (RE) kaynaklı karaciğer hastalığı (REILD), ve radyasyona bağlı pnömonisidir. Radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı, tümör ilerlemesi veya safra kanalı tıkanıklığı yokluğunda RE'den 1 ila 2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit olarak tanımlanmıştır (17). Etkilenen hastalarda transaminaz seviyelerinde bir değişiklik olmadan ve bariz biliyer dilatasyon veya tümör progresyonu olmadan total bilirubin, alkalenfosfataz ve  $\gamma$ -glutamiltranspeptidaz seviyeleri artar (18). Yaşamı tehdit eden çok ciddi bir yan etkidir. TARE tedavisini takiben %4 ile %6 sıklığında ortaya çıkabilmektedir. Radyasyon pnömonisi TARE'yi takiben görülebilen diğer ciddi bir yan etkidir. Görülme sıklığı daha az olup %1 civarındadır. Buradaki temel sorun hepatikarteriyel dolaşım ile pulmoner dolaşım arasında şant oluşmasıdır. Genellikle tedaviyi takiben 1 ile 2 ay sonra ortaya çıkar (18).

Günümüzde YİMT için kullanılan iki ana taşıyıcı mevcuttur: Cam bazlı mikroküreler (TheraSphere, MDS, Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada) ve reçine bazlı mikroküreler (SIRSphere, Sirtex, Yeni Güney Galler, Avustralya) (17). Partikül başına, cam mikroküreler reçine parçacıklarından 50 kat daha yüksek aktivite taşır. Bu iki tür mikroküre tarafından taşınan aktivite miktarlarındaki farklılıklar, bir hedef bölgeye verilebilecek toplam radyoaktivite miktarını etkiler. Reçine mikro küreleri kullanılarak uygulanan YİMT'de genel olarak akım yavaşlaması görülürken, cam kürecikler tipik olarak hepatik arter akış dinamiklerini değiştirmez ve daha yüksek hedef dozlarda radyoaktivite uygulanmasına izin verir.

Her iki mikroküre arasında çeşitli farklılıklar olsa da YİMT'nin teknik olarak girişimsel bir işlem olduğu, kullanılan materyaller kadar girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanının deneyimi ve bilgi birikiminin önemli olduğu unutulmamalıdır. Tedavi edilmesi hedeflenen tümörün biyolojik ve patolojik özellikleri iyi bilinmeli, her hasta için ayrı tedavi protokolü hazırlanmalıdır.

### Kolanjiyoselüler Kanserde Y-90 Mikroküre Tedavisinin Klinik Sonuçları

YİMT tekniği ile her geçen gün artan sayıda bilimsel çalışma verileri paylaşılmaktadır (Tablo 1). YİMT ile tedavi edilmiş hasta grubu verileri ilk defa 2008 yılında İbrahim ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmaya cerrahiye uygun olmayan 24 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si (%71) kemoterapi naif iken, 7'si (%29) YİMT öncesi kemoterapi almış hastalar idi. Hastaların lobar tutulum sayısı, ekstrahepatik metastazları gibi kriterleri göz önünde bulundurarak YİMT planlanmıştır. Dokuz hastaya bir, 9 hastaya iki ve 6 hastaya 2'den fazla sayıda YİMT uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonunda medyan sağkalım süresinin ilk uygulanan Y-90 tedavisinden sonra 14,9 ay olduğu tespit edildi. Kemoterapi gören 7 hastada ilk tedaviden sonraki sağkalım süresi 4,4 ay iken, kemoterapi uygulanmayan 17 hastada bu süre 31,8 ay olarak bildirilmiştir (18).

Saxena ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında 25 hastaya uyguladıkları Y-90 tedavisinden sonra medyan sağkalım süresini 9,3 ay olarak bildirdi (19). Hoffman ve ark. 33 hastada ilk seans Y-90 uygulamasından sonra medyan sağkalım süresini 22 ay, Rafi ve ark. ise çalışmalarında medyan sağkalım süresini 11,5 ay olarak bildirdi (1,20). Hoffman ve ark. paylaştıkları verilerde hastalarının tanı konduktan sonraki medyan sağkalım sürelerinin 43,7 ay olduğunu bildirdi (16). Gangi ve ark. 81 hastaya uygulanan YİMT

**Tablo 1. Kolanjiyoselüler karsinom tedavisinde TARE kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar**

Araştırmacı	Çalışma yılı	Hasta sayısı	Medyan sağkalım (ay)
İbrahim ve ark. (18)	2008	24	14,9
Saxena ve ark. (19)	2010	25	9,3
Hoffman ve ark. (20)	2012	33	22
Rafi ve ark. (1)	2013	19	11,5
Gangi ve ark. (21)	2015	81	12

TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon

ile medyan sağkalım süresini 1. seans tedavi sonrası 12 ay ve tanı sonrası medyan sağkalım süresini ise 21,4 ay olarak bildirdiler. (21).

Al-Adra ve ark. YİMT'nin etkinliği ve toksisitesi ile ilgili literatürdeki klinik kanıtları özetledikleri bir çalışmada, medyan sağkalım süresi ve radyolojik yanıtı primer, morbidite ve mortaliteyi ise sekonder hedef olarak kabul ederek sonuçları değerlendirmişlerdir (22). Al-Adra ve ark. toplam 298 hastayı bulan 12 çalışmayı medyan sağkalım oranı bakımından incelediğinde; 15,5 ay (minimum 7 ay, maksimum 22,2 ay) sağkalım süresi hesaplamıştır. Radyolojik yanıtla ilgili 6 çalışmada yeterli veri bulmuştur. Radyolojik yanıt solid tümörlerde 3 aylık süre içinde yapılan takibe göre raporlanmıştır. Bu kriterlere göre hastaların %28'inde kısmi yanıt görülürken %56'sında stabil seyir olduğu bildirilmiştir (22). Aynı araştırmacılar inceledikleri çalışmalardan 8 tanesini YİMT ve morbidite-mortalite ilişkisi bakımından değerlendirilmiştir. Özellikle hedef dışı mikroküre akümüasyonu sebebiyle meydana gelen ülser ile plevral efüzyon ve asit müdahale gerektiren ciddi morbidite nedenleri olarak belirlenmiştir. En sık görülen morbidite nedenleri ise ateş, abdominal ağrı ve bulantı olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda sadece bir ölüm rapor edilmiştir (22). Farklı çalışmalarda YİMT'yi takiben görülen yan etkiler raporlanmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre en sık görülen yan etki halsizlik (%33), karın ağrısı (%28) ve bulantı (%25) idi (17). Standart kemoterapiye yanıtız olan, nodüler ve infiltratif İKK'li 46 hastada, 92 tedavi içeren geniş bir prospektif seride cam mikroküreler kullanılmış olup soliter tümörlü hastalar için medyan sağkalım 14,3 aydı. Beş hastada (%10,9) YİMT sonrası küratif rezeksiyon amacıyla cerrahi rezeksiyon uygulandı. Tüm hastalarda işlemler iyi tolere edildi. Ancak karın ağrısı en sık bildirilen yan etkiydi ve hastaların %54'ünde mevcuttu (17).

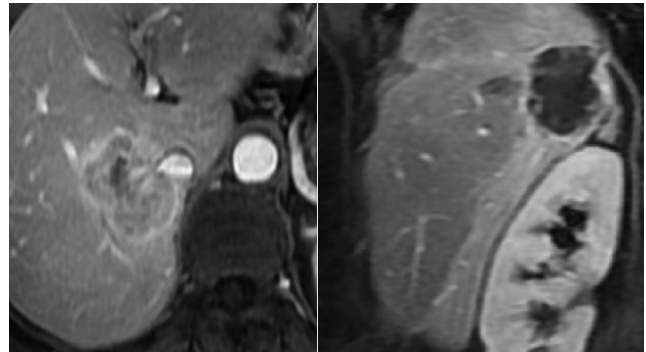
2014 yılında yayınlanmış faz 1 çalışmada, İKK veya karaciğer metastazı olan 17 hastada, cam mikroküreler kullanılarak uygulanan transarteriyel radyoembolizasyon ile kombine bir radyosensitizatör ajan olarak bilinen ve kolanjiyoselüler karsinomun standard sistemik kemoterapisinde kullanılan kapesitabin kullanımı araştırıldı. Sadece iki hastada doz sınırlayıcı toksisite tespit edildi. Bu sonuçlar, bazı kemoteröpatik ilaçlar ile radyosensitizasyonun, Y-90 dozunun yükseltilmesi ve etkinliğinin artırılması için bir seçenek olabileceğini gösterdi (23).

Her ne kadar İKK'de YİMT etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı her geçen gün artmış olsa da cerrahiye uygun olmayan İKK hastalarında dünyada ilk seçenek

olarak hala kemoterapi uygulanmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda medyan sağkalım oranı 6-12 ay olarak bildirilmektedir. Modern kemoterapi uygulamaları bu sağkalım oranında artış sağlamış olsa da medyan sağkalımı 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. İKK, safra kesesi kanseri olan 410 kişiden oluşan bir faz 3 çalışmasında, gemcitabin ve gemcitabin + sisplatin kombinasyonlu kemoterapi tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Gemcitabin verilen grupta medyan sağkalım oranı 8,1 ay ve gemcitabin + sisplatin verilen grupta 11,7 ay olarak bulunmuştur (4). Bu iki tedavi türü kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olsa da sağkalım süresini 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. ESMO kılavuzlarında opere edilemeyen İKK hastalarının ilk basamak kemoterapi uygulamasından sonra YİMT tedavisi almaya yönlendirilmesi tavsiye edilmektedir (24).

Transarteriyel yol ile kemoteröpatik ajanın verildiği kemoembolizasyon (TAKE) İKK'de uygulanabilen farklı bir tedavi protokolüdür. TAKE ile YİMT'nin sağkalım üzerine etkilerinin kıyaslandığı çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada TAKE ve YİMT uygulaması yapılmış çalışmalar bir araya getirilerek bu tedavilerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar YİMT uygulanmış çalışmalarda tedaviye başladıktan sonra medyan sağkalım ortalamasını en az 9,3 ay ve en fazla 16,3 ay olarak bildiren çalışma olduğunu göstermiştir. TAKE uygulaması yapılmış çalışmalarda en az 10 ay ve en fazla 16,3 ay medyan sağkalım verisi paylaşmışlardır. Her iki uygulamanın sağkalım üzerine anlamlı farklılığı olmadığı görülmektedir (4). TAKE uygulanan hastalarda post embolizasyon sendromu %16 ile %100 oranında görülebilmektedir (4).

Merkezimizde İKK tanısı almış 39 hastaya uyguladığımız YİMT verilerine göre medyan sağkalım



TARE öncesi T1A görüntüsü

TARE sonrası T1A görüntüsü

**Resim 1.** İnoperabil İKK hastasına ait TARE öncesi ve sonrası manyetik rezonans görüntüleri

TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon



oranı birinci tedaviden sonra 16 ay (minimum 1 ay - maksimum 35 ay) olarak tespit edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ve tümör progresyonuna kadar geçen süre; 12 ay ve 9 ay olarak bulunmuştur. Bu hastaların 18'inde (%46) YİMT kemoterapiden önce, birinci tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır. Hastalarımızda ulaştığımız maksimum sağkalım değerleri ve radyolojik olarak alınan cevaplar YİMT'nin cerrahiye uygun olmayan İKK hastaları için umut vaat edici bir tedavi olduğunu göstermektedir. Tedavisini yaptığımız bir olgumuza ait görüntüler aşağıda paylaşılmıştır. Vena kava inferiora komşu lobüle kontürlü İKK'nin YİMT öncesi yağ baskılı kontrastlı T1 görüntüsü ve tedavi sonrası 40. ay kontrolü. Kontrol yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüsünde total nekrotik kitle izlenmektedir (Resim 1). Bu hastanın lezyon çeperinde lokal nüksler olması nedeniyle bu süre zarfında üç seans YİMT uygulaması yapılmıştır.

### Sonuç

İKK, oldukça agresif seyirli, küratif tedavi seçeneği olarak cerrahi işlemlerin, tanı anındaki hasta grubunun sadece küçük bir kısmında uygulanabildiği bir malignite olup cerrahi dışı tedavi yöntemleri de kısıtlıdır. Bu yöntemler içerisinde yerini son yıllarda almaya başlayan YİMT, etkinlik ve güvenilirlik açısından umut vaat edici sonuçlar sunmakta olup, girişimsel radyolojik yöntemler ve dozimetrideki gelişmeler ile beraber önümüzdeki yıllar içerisindeki çalışmaların sonuçlarının daha da iyi olabileceği öngörülebilir. Buna ek olarak, gelecekte, kombinasyon tedavilerinin, özellikle de immünoterapi ile YİMT kombinasyonunun çok sıcak bir araştırma konusu olacağı açıktır.

Literatürdeki tedavi etkinliği açısından farklı sonuçların varlığı, büyük oranda hasta demografik özellikleri ve tedavi yöntemi (dozimetri, selektivite, seans sayısı, vb.) arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu da kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin ön plana çıkmasını zorunluluk haline getirmektedir. Özellikle tümör biyolojisinin anlaşılması, biyokimyasal ve demografik özelliklerin belirlenmesi ve genetik analizler kişiye göre tedaviyi planlamada belirleyici olacaktır.

Önümüzdeki yıllarda, çok merkezli, prospektif olarak planlanmış çalışmaların yapılması, güncel olarak European Society for Medical Oncology ve National Comprehensive Cancer Network kılavuzlarında yer bulmaya başlayan YİMT'nin yerini daha da sağlamlaştıracak ve daha geniş bir hasta popülasyonunda kullanılmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radio embolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangio carcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:440-448.
2. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-125.
3. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma with out surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 2009;3:298-305.
4. Seidensticker R, Ricke J, Seidensticker M. Integration of chemoembolization and radioembolization into multi modal treatment of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:319-332.
5. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
6. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:95-111.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
8. Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, et al. Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: An evaluation of 112 patients. *Brachytherapy* 2013;12:573-579.
9. Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol* 2016;8:449-459.
10. Ariel IM, Pack GT. The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres. *Thoraxchir Vask Chir* 1966;14:286-307.
11. Ariel IM. Treatment of in operable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres). *Ann Surg* 1965;162:267-278.
12. Blanchard RJ, Lafave JW, Kim YS. Treatment of patients with advanced cancer utilizing Y90 microspheres. *Cancer* 1965;18:375-380.
13. <http://jgo.amegroups.com/article/view/2692/html> Erişim Tarihi: 05.05.2019.
14. Fidelman N, Kerlan RK, Hawkins RA. 90Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: a pilot study. *J Gastrointest Canc* 2014;45:168-180.
15. <https://www.mtvir.com/interventional-oncology/radioembolization-of-tumors/> Erişim Tarihi: 02.05.2019.
16. Zechlinski JJ, Rilling WS. Transarterial therapies for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:21-27.

17. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JF. Intra-arterial embolo therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017;6:7-21.
18. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008;113: 2119-2128.
19. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radio therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-91.
20. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105-116.
21. Gangi A, Shah J, Hatfield N. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with transarterial yttrium-90 glass microsphere radioembolization: results of a single institution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:1-8.
22. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:120-7.
23. Hickey R, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Chemoradiation of hepatic malignancies: prospective, phase 1 study of full-dose capecitabine with escalating doses of yttrium-90 radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1025-1031.
24. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Biliary-Cancer>. Erişim Tarihi: 25.04.2019.



# Radyonüklid Tedavi Uygulanmış Hasta Öldüğü Taktirde Radyasyon Çalışanı Olmayan Personel İçin Radyasyon Güvenliği Süreci

## The Radiation Safety Process for Non-Radiation Workers in Case of Death of Radionuclide Therapy Patient

© Fatma Suna Kırac<sup>1</sup>, © Aslı Ayan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Benign ve malign hastalıkların tedavisinde I-131, Sr-89, Y-90, Sm-153, Ra-223 gibi radyonüklidlerin kullanımının artması, hastanede veya hastane dışında bu tip tedaviler uygulanan olguların ölmesi halinde, radyoaktif cesetle temas olasılığının da artmasına neden olacaktır. Bu yazıda radyonüklid tedaviden hemen sonra ölen radyoaktif olguların defin öncesi ve defin sırasında radyasyon görevlisi olmayan sağlık çalışanları için radyasyon güvenliği süreci ve ilişkili radyasyondan korunma tedbirlerini özetlemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Radyonüklid tedavi, radyoaktif ceset, defin, yakma, radyasyon güvenliği

### Abstract

The increased use of radionuclides such as I-131, Sr-89, Y-90, Sm-153, Ra-223 in the treatment of benign and malignant diseases may also increase the probability of radioactive corpse contact if the patient dies in the hospital or outside the hospital. This article aims to summarize the radiation safety process and the related radiation protection measures for employees not engaged in radiation before the burial procedures of radioactive patients who died just after a radionuclide treatment.

**Keywords:** Radionuclide therapy, radioactive corpse, burial, cremation, radiation safety

### Giriş

Benign ve malign hastalıkların tedavisinde radyoaktif maddelerin (I-131, Sr-89, Y-90, Sm-153 vb.) kullanımının artması radyoaktif cesetle karşılaşma riskini artırmaktadır. Radyoaktif cesetler tedavi ve ölüm arasındaki süreye göre radyasyon maruziyeti açısından potansiyel kaygı sebebi olmasının yanı sıra radyasyon çalışanı olmayanlar için izin verilen radyasyon dozunu aşabilecek bir tehdit oluşturabilir (1,2,3). Radyoaktif madde ile tedavi uygulanan hastanın tedaviden kısa bir süre sonra ölmesi halinde ceset için özel işlemler

gerekebilir. Radyonüklid tedavi uygulanmış hastanın ölümü durumunda, ceset radyoaktif kaynak sayılmalıdır. Radyoaktif tedavi uygulanan olguda tedaviden kısa süre sonra ölüm gerçekleşmesi halinde, uygulanan radyonüklidin efektif yarı ömrü, uygulama yöntemi ve hedef organlar ile biyodağılım dinamikleri ile de ilişkili olarak, hasta odasının kusma, inkontinans kaynaklı radyoaktif madde bulaşına karşı temizlenmesi (dekontaminasyonu), cenaze hazırlama, defin/ yakma ve otopsi işlemleri için radyasyondan korunma sorumlusunun (RKS) uyarıları dikkate alınmalıdır.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Fatma Suna Kırac, Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

E-posta: fskirac@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0441-4599

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Ayrıca, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından tanımlanan radyasyon güvenliği kurallarına uyulmalıdır (2,3,4,5,6,7).

Tedavi dozunda radyonüklid uygulanan hasta, tedavi uygulandıktan sonra hastane dışında bir yerde ölebilir. Bu durumda, ceset ile temas edecek ve cenaze işlemlerini yapacak kişiler ciddi radyasyon maruziyeti riski altında olacaktır (5,6). Cesedin yok edilmesi işlemleri sırasında görevlilerin ve  vredekilerin radyasyondan korunması için, radyonüklid tedavi gören her hastaya uygulanan tedaviye ait bilgilendirme kartı verilmeli ve bu kartta tedaviden sorumlu kişi, RKS/tıbbi fizikçiye ait iletişim bilgileri yazılı olmalıdır [International Atomic Energy Agency (IAEA) no: 63 Section 5, Annexes IV ve V] (6,8). Hasta ameliyata alındığı veya hastanede öldüğü zaman görevli personelin mümkün olduğunca az radyasyona maruz kalması için gerekli önlemler alınmalı ve ceset yakınındakilere radyasyondan korunma önlemleri hakkında bilgi verilmelidir.  nlemler,  l m anından ceset yok edilene dek her aşamada sürdürülmelidir. Alınacak  nlemler, cenaze sahiplerinin ve cenaze ile ilgili personelin (morg personeli, dini personel vb.) ceset yakınında geçirecekleri maksimum süre ile ilişkili olarak değişebilir. Otopsi gerekli ise, personelin radyasyon maruziyeti otopsiyi geciktirerek azaltılabilir (8,9,10,11,12). Ulusal yetkili makamların radyoaktif ceset hakkında bilgilendirilmesi gerekebilir. Bazı ülkelerde radyoaktif cesetler için ulusal düzenlemeler vardır; ancak uluslararası öneriler halen yetersizdir. Yurdumuzda radyoaktif ceset ile ilgili olarak TAEK tarafından hazırlanmış bir kılavuz yoktur. Genel radyasyon güvenliği ve atıkların kontrolü yönetmeliğine ve uluslararası ilgili kurumların yayınladığı direktiflere uyulması önerilir (2,3,5,6,7,8).

Radyonüklid tedavilerin sık uygulandığı sağlık kurumlarında, özellikle uzun yarı ömürlü radyonüklid maddelerle tedavi uygulanması halinde radyoaktif ceset torbalarının bulundurulması desteklenmelidir. Eğer  l m radyonüklid tedavi uygulandıktan;

1) Yirmi dört-48 saat sonra gerçekleşmiş ise, cesedin otopsiye gönderilmesi oldukça nadirdir. Bu durumda, RKS'nin gerekli radyasyon güvenliği önlemlerinin alınması için otopsiyi gözlemlenmesi ve doku örneklerinin patoloji laboratuvarına gönderilmeden önce radyoaktivite düzeyini ölçmesi gerekir (9,10,11,12). İdrar ile atılan radyoaktif maddelerin uygulanmış olması halinde ceset mesanesinin kateterize edilerek boşaltılması sağlanmalıdır. Ölüm sonrası kıyafetlerin çıkartılması ve gerekli olgularda mesanenin boşaltılması sonrasında dekontaminasyon işleminden sonra cesette kalan

aktivite miktarı, fiziksel yarı ömür ile takip edilerek uygun g m lme zamanına karar verilebilir (13).

2)  l m, radyonüklid tedaviden sonra 48 saatten daha geç dönemde gerçekleşmiş ise, kan ve idrarda çok az aktivite olacaktır. Bu durumda radyoaktif madde, tedavi edilen organda veya metastatik hastalık alanlarındadır (11,13).

### **Radyoaktif Ceset ve Radyasyon Güvenliği  nlemleri**

Radyoaktif ceset varlığında alınacak önlemlerin çoğu eş zamanlıdır. Uyulması gereken temel kurallar, alınması gereken önlemler ve cesedin yok edilmesine ait öneriler aşağıda özetlenmiştir (2,5,6,7,8,11,13).

-Cesetle ilgili işlemlerin hazırlığı, radyasyon güvenliği ve radyasyondan korunma konusunda eğitim alan kişilerce yapılmalıdır.

-Ölen kişinin yakınları, radyasyondan korunma için alınacak önlemler hakkında bilgilendirilmelidir.

-Ölen hastaların yakınlarının ve defin öncesi işlemlerde görev alacak personelin ceset ile yakın teması önlenmelidir.

-Cenaze personelinin radyoaktif cesetle ilişkili risklere aşırı tepki göstermemesi ve cesede saygılı davranarak yeterli kontrollerin uygulanmasını sağlamak için iletişime dikkat edilmesi gereklidir.

-Odanın dekontaminasyon işlemi tamamlanana ve ortamdaki radyasyon düzeyi kabul edilir sınıra ulaşana dek ölümün gerçekleştiği odaya girişler kısıtlanmalıdır.

-Eksternal radyasyon maruziyet riskini en aza indirmek için cesedin radyasyon ölümleri yapılan tanımlanmış bir alanda tutulması gerekebilir.

-Taşımada görevli tüm personel RKS tarafından izlenmeli ve mümkünse her birinin radyasyon maruziyet düzeyleri  l mlmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

-Hasta ve cesetle veya perimortem  ıkartılarla (idrar, gaita, kusmuk, kan) temas etmiş tüm malzemeler, radyoaktif bulaş açısından kontrol edilmelidir.

-Cesedin nakli sırasında, temin edilebilirse, özel ceset torbası kullanılması önerilir. Özel ceset torbaları içeriğindeki radyasyona karşı koruyucu, özel malzeme ile taşıma anında cesetten sızabilecek radyoaktif maddelere ve radyasyona karşı koruyuculuk sağlar.

-Ceset, aktivitesi defin için izin verilen sınıra inene kadar bekletilmelidir.

-Ceset morgda bekletilecekse çalışanları korumak için RKS'nin yönetiminde gerekli önlemler alınmalıdır.

Morg personeli mutlaka eldiven ile çalışmalı, eğer cesetteki doz 2,5 cm uzakta >100 mREM/saat (1 mSv/saat) ise, ceset çalışma alanından en az 9 m uzaklıktaki soğutucuda saklanmalıdır (13).

#### Otopsi yapılması gereken durumlarda;

1) Cesetteki aktivite otopsi yapacak kişileri etkilemeyecek düzeye inene dek beklenmeli ve işlem minimum sürede bitirilmelidir. Cesetteki radyoaktivite miktarı hesaplanarak otopsi ekibinin radyasyon maruziyetinin halk dozunda kalabilmesi için uygun temas süresi hesaplanmalıdır. Cesette kabul edilir radyasyon doz limitleri ülkeden ülkeye değişebilir. Farklı ülkelerde ceset için kabul edilir doz limitleri IAEA Safety Reports Series no: 63'de verilmiştir. Burada Tablo 1, Au-198 için Avustralya'da kabul edilen radyasyon düzeyi, Au-198 dışındaki radyonüklidler için yalnız Institute of Physics and Engineering in Medicine değerlerini içermektedir.

2) Cesette radyasyon düzeyi yüksek iken otopsi yapılması zorunlu ise, otopsi yapacak kişiler radyasyon güvenlik kuralları hakkında bilgilendirilmeli, temas süresinin minimum olması sağlanmalı ve koruyucu önlemler (iki kat eldiven, kurşun yelek, gözlük gibi) alınmalıdır (IAEA Safety Reports Series no: 63 Annex IV). İlgili personele anlık ve kümülatif doz ölçerlerin (elektronik dozimetre) sağlanması ve kayıtlarının tutulması gereklidir (8,9,10,11,12,14). Otopside halk dozunun aşılması için gerekirse birden fazla ekip bulundurulmalıdır. İşlem sırasında en çok doz alma olasılığı yüksek organ ellerdir. Yüzük dozimetrenin kullanılması gereklidir.

3) Otopsi işlemi sırasında kontamine vücut sıvılarının yayılmasını önlemek için ceset suya dayanıklı materyal ile sarılabilir.

4) Açık radyoaktif maddeler, belirli bir vücut boşluğu veya organda bulunabilir veya sistemik uygulamadan sonra konsantre olabilirler (örneğin; I-131'in tiroid hücrelerinde tutulması). Radyoaktif çekirdek yerleştirilen organların, kullanılan çekirdeğin yarı ömürlerine göre, gerekirse yerleştirildikleri organ ile birlikte çıkartılması gerekir. Kavitedeki aktivitenin direnaji veya radyoaktif organın uzaklaştırılması otopsi ve diğer işlemler sırasında görevlilerin radyasyon maruziyetini azaltacaktır (5,6,8,13,14,15,16). Uterus kavitesine veya prostat içerisine, diğer kaviter alanlara yerleştirilen radyonüklid çekirdekler genel olarak uygulamadan sonra dokuya yapışır. Bu durumda histerektomi veya prostatektomi radyonüklid çekirdeklerin çıkartılmasından daha kolay olup cesetteki radyasyon doz hızını azaltır. Prostat içine

yerleştirilen I-125 çekirdekleriyle yapılan brakiterapilerde erken ölüm insidansı (tedaviyi takip eden 12 ay içinde) %0,28 olarak saptanmıştır. Brakiterapi sonrası erken ölümlerde prostatektomi ve çıkartılan materyallerin uygun şekilde saklanması önerilmektedir (5,6,16). Bazı olgularda brakiterapi çekirdeklerinin yer değiştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle çekirdeklerin yer tayini için bilgisayarlı tomografi ile postmortem görüntüleme yapılabilir. Brakiterapi sonrası erken ölüm durumunda brakiterapi yapılmış organın çıkartılması planlanmışsa:

-Otopsi ekibi, RKS desteği almalıdır.

-Otopsi ekibine yüzük dozimetre verilmelidir.

-Çıkartılan organ uygun şekilde zırhlanmış kaba yerleştirilmelidir.

-Çıkartılan organ biyolojik atık olarak değerlendirilir. Uygun yarılanma süresi kadar bekletilmelidir.

-Organın uzaklaştırılması mümkün değilse, RKS gözetiminde ve radyasyon ölçümleri tekrarlanarak otopsi işlemi yapılmalıdır. Otopsi sırasında uzun penslerin kullanılması radyasyon maruziyetini azaltabilir.

5) Otopsi sonrası histopatoloji ve adli işlemler için alınacak materyaller, radyoaktif materyal olarak işaretlenmeli ve radyoaktif madde taşıma kurallarına uyulmalıdır (3,4,9,11).

**Yıkama ve kefenleme:** Dini işlemler ve bunun öncesindeki işlemlere yalnız ceset üzerindeki doz hızı belirlendikten sonra, RKS talimat ve planlamaları ile izin verilebilir. İşlemin sınırlı bir sürede ve güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için mesafe, zaman ve gerekiyorsa zırhlama kalınlığı belirlenebilir.

**Mumyalama:** IAEA'nın 63 sayılı direktifinde otopsi için belirtilen seviyeyi aşmayan durumlarda, mumyalama için özel önlemlerin gerekmediği bildirilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1. Cesette kabul edilir radyasyon doz limitleri (IAEA no: 63'ten uyarlandı) (8)**

Radyonüklid	Aktivite sınırları (MBq)		
	Otopsi/ mumyalama	Defin	Yakma
P-32	100 (IPEM)	2000 (IPEM)	30 (IPEM)
Sr-89	50 (IPEM)	2000 (IPEM)	20 (IPEM)
Y-90	200 (IPEM)	2000 (IPEM)	70 (IPEM)
I-131	10 (IPEM)	400 (IPEM)	400 (IPEM)
Au-198**	150 kolloidal 450 sealed		1000

\*IPEM: Institute of Physics and Engineering in Medicine, \*\*Avustralya, IAEA: International Atomic Energy Agency

Eğer cesette radyasyon ölüm değeri daha yüksek ise, o zaman mumyalama yapılmamalıdır. Ancak, eğer mumyalama gerekliyse RKS'ye danışılmalıdır (8,13).

Yakılma işlemleri radyasyon için kabul edilen sınıra ulaşınca yapılmalıdır. Cesedin imha edilmesiyle ilgili kararlar alındığında, merhumun ve ailesinin isteklerine karşı duyarlı olmak gerekir. Radyasyondan korunma nedeni ile bazı organların ayrı tutulma olasılığı göz önüne alındığında bu durum özellikle önemli olabilir (13,17). Cesedin yakılma işlemi sırasında aşağıdaki konulara dikkat edilmesi gerekir.

-Yakılma işlemi sonrası küllerin radyoaktif olduğu, külleri toplayacak ve muhafaza edecek kişilerde radyasyon maruziyeti olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

-Sr-89, Sm-153, I-131 tedavileri ile brakiterapide kullanılan ve yarı ömürleri uzun çekirdeklerin Ir-192, I-125, Pd-103, Cs-131 külde büyük  l de değişmeksizin kalacağı unutulmamalıdır (5,6,7,8,12,17).

-İmplantasyondan sonra ilk birkaç ay içinde ölüm gerçekleşti ise, vücutta halen radyoaktivite olduğu ve yakılma sonrası küllerde aktivitenin bulunacağı ve havaya karışacağı unutulmamalıdır. Bu durum, kremasyon görevlisi ve halkın solunum yoluyla radyasyon maruziyeti riskinin artmasına neden olacaktır. Yayınlanan  alışmalarda I-125 için 12 ay, Pd-103 için 3 ay bekleme süresinin gerektiği bildirilmektedir. Bu s relerden önce ölüm gerçekleşirse, özel ölümler yapılmalıdır (5,6,7,13,16).

-Radyoaktif küllerin saçılması en önemli konu olup, kremasyonun tedaviden kısa bir süre sonra gerçekleşmesi durumunda konteynırla temas doz hızı göz önüne alınmalıdır (8,13,17).

**Transport:** Bazı durumlarda radyoaktif tedaviyi takiben ölen hastaların defin için Őehirler arası ve/veya ülkeler arası taşınması istenebilir. Bu durumda ceset üzerindeki radyoaktif madde miktarının define izin verilir düzeye düşmüş olması ve transport anında tabutun üzerine ölüm tarihi ve saati ile doz hızını belirten etiket yapıştırılması gerekir.  lkeler arası ve havayoluyla yapılacak taşımalarda doz hızı cesedin gönderileceği ülkenin standartlarına uygun olmalıdır. Gerekli radyasyon güvenliği önlemleri için RKS'den görüş ve öneri alınmalıdır (4,8,13).

## Sonuç

Radyoaktif ceset ile temas durumu varsa ölen kimsenin yakınlarının ve defin öncesi işlemlerle ilgili personelin radyasyon maruziyeti önemli olup RKS tarafından bilgilendirme yapılmalı ve gerekli korunma önlemleri alınmalıdır. Otopsi RKS gözetiminde radyasyon güvenlik önlemleri atında yapılmalıdır. Cesedin yok

edilme işlemi için cesetteki aktivite düzeyi kabul edilir sınıra inene dek beklenmelidir.

## Kaynaklar

1. Kalite Kontrol, Enstrümantasyon ve Radyasyon Güvenliği Komitesi Yönergesi. Bölüm III: Radyasyon Güvenliği. Turk J Nucl Med 2004;13:151-169.
2. Radyasyon G venliği Y netmeliği (R.G.: 24.3.2000/23999).
3. Tıbbi Atıkların Kontrolü Y netmeliği (R.G.: 22.07.2005/25883).
4. Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması Y netmeliği (R.G.: 08.07.2005/25869).
5. Satoh T, Dokiya T, Yamanaka H, et al. Postmortem radiation safety and issues pertaining to permanent prostate seed implantation in Japan. Brachytherapy 2015;14:136-141.
6. Radiation safety aspects of brachytherapy for prostate cancer using permanently implanted sources. A report of ICRP Publication 98. Ann ICRP. 2005;35:iii-vi, 3-50.
7. Que W. Radiation safety issues regarding the cremation of the body of an I-125 prostate implant patient. J Appl Clin Med Phys 2001;2:174-177.
8. International Atomic Energy Agency, Release of Patients After Radionuclide Therapy, Safety Reports Series No. 63, IAEA, Vienna, 2009.
9. Singleton M, Start RD, Tindale W, et al. The radioactive autopsy: safe working practices. Histopathology 2007;51:289-304.
10. Schraml FV, Parr LF, Ghurani S, Silverman ED. Autopsy of a cadaver containing strontium-89-chloride. J Nucl Med 1997;38:380-382.
11. Wallace AB, Bush V. Management and autopsy of a radioactive cadaver. Australas Phys Eng Sci Med 1991;14:119-124.
12. Parthasarathy KL, Komerek M, Quain B, et al. Necropsy of a cadaver containing 50 mCi of sodium-131 iodide. J Nucl Med 1982;23:777-780.
13. Woods CM, DePaolo F, Whitaker RD. Guidelines for Handling Decedents Contaminated with Radioactive Materials (HHS/CDC, April 2007). <https://emergency.cdc.gov/radiation/pdf/radiation-decedent-guidelines.pdf>. Erişim tarihi 21.01.2019.
14. Greaves C, Tindale W. Radioiodine therapy: care of the helpless patient and handling of the radioactive corpse. J Radiol Prot 2001;21:381-392.
15. Godden TJ. Therapeutic uses of unsealed radionuclides, in Radiation Protection in Nuclear Medicine and Pathology (GOLDSTONE, K.E., MYERS, M.J., SIMPSON, A.E., Eds), IPEN, York (1991).
16. Satoh T, Yamanaka H, Yamashita T, et al. Deaths within 12 months after (125)I implantation for brachytherapy of prostate cancer: an investigation of radiation safety issues in Japan (2003-2010). Brachytherapy 2012;11:192-196.
17. Aerts MG. Cremation of corpses containing bone-seeking radionuclides following medical treatment. Paper presented at 10th Mtg of the International Society of Radiation Protection, Hiroshima, 2000.