



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).

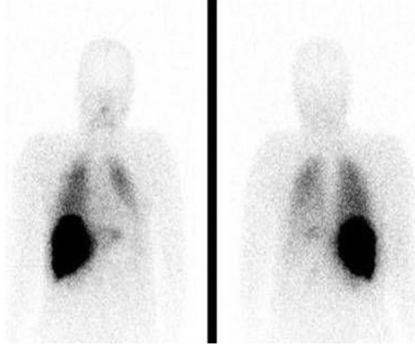
Tedavi Planı Aşamasında Kişiselleştirilmiş Uygulamalar ve Yan Etkilerden Korunma Önerileri

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.

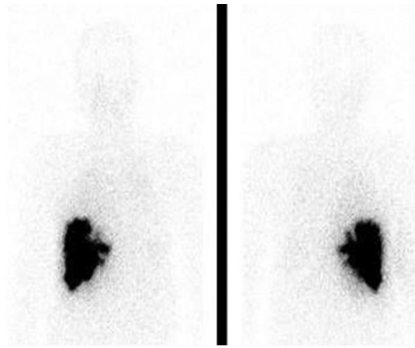
Hepatik anjiyografi sırasında tedaviyi uygulayacak olan girişimsel radyolog çok ayrıntılı bir anjiyografik yaklaşımla tümörün vaskülarizasyonunu ve tümör vaskülarizasyonu ile beraber karaciğerin sağlıklı bölgelerinin vaskülarizasyonunu belirler ve bu verilere göre o hastaya özgü en başarılı tümör hedeflemesi 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.

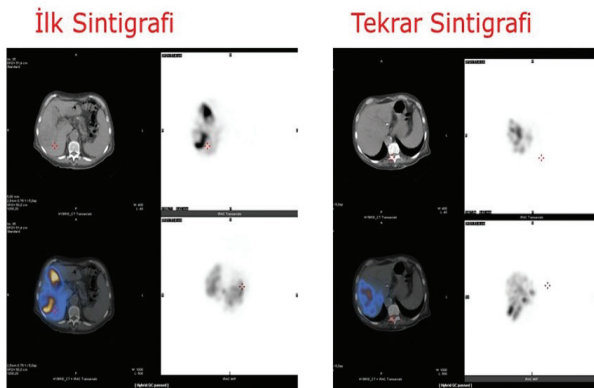
Hepatik anjiyografide aynı zamanda tedaviye engel olacak yüksek akciğer şantlarına neden olabilecek kubbe damarları da belirlenebilir. Bazı hastalarda hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde tedavi için kontrendikasyon oluşturacak derecede yüksek akciğer şant oranı hesaplandığında, anjiyografi tekrarlanır 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 görüntüleme pulmoner şant yüzdesi %3'e gerilemiştir ve hasta bu kişiselleştirilmiş yaklaşımla tedaviye uygun hale gelmiştir



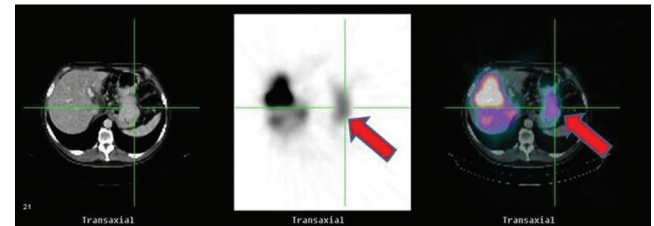
Şekil 1. c) İlk hepatic arter perfüzyon sintigrafisi (sol) ve tekrarlanan hepatic arter perfüzyon sintigrafisi kesitsel görüntülerinde (sağ) hastada tedavi kapsama alanınınin tedaviye mümkün hale getirmek üzere yapılan bland embolizasyon işlemine bağlı olarak küçüldüğü gözlenmektedir

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).

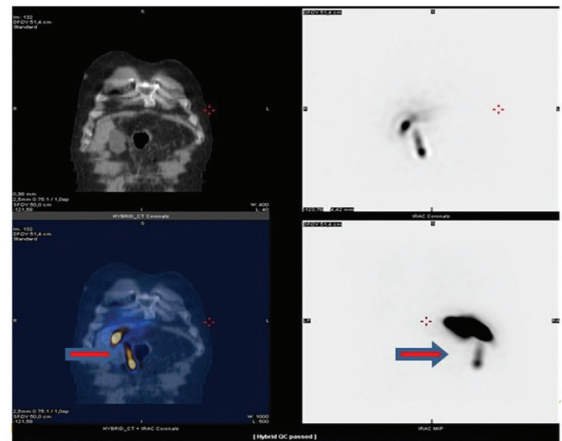
Tedavi planlama sırasında yan etki ve komplikasyon olasılığını azaltmanın bir yolu da hepatic arter perfüzyon sintigrafisi planar görüntülemeye SPECT/BT hibrid görüntülemenin eklenmesidir. Literatürde hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde SPECT/BT hibrid görüntülemenin gastrointestinal aktivite kaçaklarının 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:

$$\text{Aktivite (GBq): doz (Gy) x karaciğer kütlesi (kg)/50}$$

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):

$$\text{Aktivite (GBq): [Vücut yüzey alanı (m}^2\text{) -0,2] + tümör hacmi/tümör hacmi + karaciğer hacmi}$$

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, antiasit 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

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. Accessed online 20.04.2018.
17. Kallini JR, Gabr A, Thorlund K, et al. Comparison of the adverse event profile of therasphere® 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.