

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA
YTTRIUM 90 İLE RADYOEMBOİLİZASYONUN
ORTA VE UZUN DÖNEM ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gamze TÜRK
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bora PEYNİRCİOĞLU

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. O. Macit ARIYÜREK olmak üzere şahsında Radyoloji Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin oluşumunun her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Bora PEYNİRCİOĞLU'na gerek uzmanlık tezim için harcadığı zaman ve emek, gerekse de radyoloji eğitimime katkıları sebebi ile çok teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında çok değerli katkıları olan Prof. Dr. Barbaros ÇİL'e ve Uzm. Dr. Gonca ELDEM'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim görevlileri Doç. Dr. Murat Fani Bozkurt ve Yard. Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya, Medikal Onkoloji Bölümünden Doç. Dr. Saadettin Kılıçkap ve Dr. Öztürk Ateş'e teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm radyoloji teknisyenleri ve hemşirelerine emekleri için teşekkür ederim.

Ayrıca; tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme ve eşime gösterdikleri anlayış ve sevgi için teşekkür ederim.

Dr. Gamze Türk

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kemoterapiye cevapsız ve cerrahiye uygun olmayan karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastalarında Yttrium 90 ile radyoembolizasyonun etkinliği ve sağ kalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Eylül 2008- Mayıs 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Vasküler Girişimsel Radyoloji Bölümünde Y-90 ile radyoembolizasyon yapılan 48 karaciğer-dominant kolorektal kanser hastası (hmKRK) dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar BT, MRG ya da PET-BT ile değerlendirildi.

Bulgular: Radyoembolizasyon yapılan hastalarda işlem sonrası genel sağ kalım süresi 12,8 ay, progresyona kadar geçen süre 2,8 ay idi. RE'nin son dönemde yapılmış olması nedeniyle Y90 hastalarının %58'i işlem sonrası kemoterapi alamamıştı. Metastaz sonrası ortanca sağ kalım süresi 32,8 ay idi.

Sonuçlar: Karaciğer metastazı bulunan, kemoterapiye yanıtız ve cerrahiye uygun olmayan kolorektal kanser olgularında radyoembolizasyon güvenle uygulanabilecek bir lokal-bölgesel tedavi yöntemidir. Çalışmamızda kemoterapi altında progresyon göstermiş, agresif, ileri evre hastalarda kurtarma tedavisi olarak uygulandığında bile düşük toksisite ile 12.8 ay'lık bir sağ kalım sağlanabildiği gösterilmiştir. Radyoembolizasyonun daha erken evre hastalıkta uygulanması kolorektal kanser tedavisinde daha olumlu sonuçlar sağlayabilmektedir. Y-90 ile radyoembolizasyonun sağ kalım üzerine etkinliğinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için gelecekte yapılacak geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, karaciğer metastazı, Yttrium 90, radyoembolizasyon, bilgisayarlı tomografi, PET-CT

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to establish the efficacy of radioembolization with Yttrium 90 and its effect on survival in chemotherapy resistant, inoperable hepatic metastatic colorectal carcinoma patients.

Material-Methods: 48 hepatic-dominant metastatic colorectal patients who underwent radioembolization with Yttrium 90 between September 2008- May 2014 were included in this study. The patients were evaluated by CT, MRI or PET-CT before and after the procedure at regular intervals.

Results: In all patients who had radioembolization post-procedural overall survival was 12.8 months, time to progression was 2,8 months. Since the patients had RE at advanced stage, 58% of RE patients could not have their chemotherapy after the procedure. Nevertheless, median survival after metastasis was 32.8 months.

Conclusions: Radioembolization is a safe local-regional treatment option in patients with chemotherapy resistant, inoperable hepatic metastatic colorectal carcinoma patients. In our study, radioembolization had a survival of 12.8 months in salvage therapy of chemotherapy resistant, advanced stage hepatic dominant colorectal carcinoma patients with a very low toxicity. Radioembolization treatment at an earlier stage may lead to favourable results in the management of hepatic metastatic colorectal carcinoma. Nevertheless, in order to better establish the efficacy of radioembolization and its role in the management, extensive prospective studies are needed in the future.

Key words: Colorectal cancer, liver metastasis, Yttrium 90, radioembolization, computed tomography, PET-CT

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	iiix
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	2
2.2. Klinik Bulgular ve Patoloji	3
2.3. Tanı	3
2.4. Evrelendirme	4
2.5. Tedavi Seçenekleri	6
2.5.1. Cerrahi	6
2.5.2. Kemoterapi	7
2.5.3. Lokal- Bölgesel Girişimsel Tedaviler	8
2.5.3.1. Ablasyon Tedavileri	9
2.5.3.2. Hepatik Arter İnfüzyon (HAİ) Tedavileri	9
2.5.3.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)	9
2.5.3.4. Radyoembolizasyon	10
2.5.3.4.1. Hepatik arter anatomisi	11

2.5.3.4.2. Yttrium-90 ve Doz Hesaplanması	13
2.5.3.4.3. Hasta Seçimi	14
2.5.3.4.4. İşlem Planlama ve 99Tc-MAA İnfüzyonu	15
2.5.3.4.5. Uygulama	16
2.5.3.4.6. Takip ve Görüntüleme	17
2.5.3.4.7. Minör ve Majör Komplikasyonlar	21
GEREÇ-YÖNTEM	22
3.1. Hasta Bilgileri	22
3.2. İşlem Öncesi	23
3.3. İşlem	24
3.4. İşlem sonrası görüntüleme ve takip	24
3.5. İstatistiksel Analiz	25
BULGULAR	26
4.1. Hasta Özellikleri	26
4.2. Radyoembolizasyon	27
4.3. Toksikite	28
4.4. Y90 grubunda tedaviye yanıt	28
4.5. Sağ kalım	30
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	40
EKLER	55
Ek 1: Yttrium-90 radyoembolizasyon hasta takip formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5-Fluorourasil
99Tc-MAA	Teknisyum işaretli makroalbumin agregatı
AJCC	American Joint Committee on Cancer
DEB	Drug eluding bead (ilaç salan partikül)
DEBIRI	İrinotekan yüklü DEB
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Endothelial growth factor receptor
FAP	Ailesel polipozis
FDUR	Floksuridin
GIS	Gastrointestinal sistem
HAI	Hepatik Arter İnfüzyon
hmKRK	Hepatik metastatik kolorektal kanser
HNPCC	Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
HSK	Hepatoselüler kanser
IrRC	Immune related response criteria
KRK	Kolorektal kanser
KT	Kemoterapi
MAC	Modifiye Astler-Coller
MWA	Mikrodalga ablasyon
mRECIST	Modifiye RECIST kriterleri
PERCIST	PET response criteria in solid tumors
RE	Radyoembolizasyon
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RFA	Radyofrekans ablasyon

RHA	Sağ hepatik arter
SGA	Sol gastrik arter
SIRT	Selektif internal radyoterapi
SMA	Süperiyor mezenterik arter
SPECT	Single photon emission computer tomography
TAKE	Transarteriyel Kemoembolizasyon
VEGF	Vascular endothelial growth factor
Y90	Yttrium 90

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1: Hepatik arter anatomisi şekilsel gösterimi	12
2.2: Replase (Süperiyor mezenterik arter çıkışlı) sağ hepatik arter	13
2.3: Üç farklı hastada MAA infüzyonu sonrası görüntüleme bulguları	16
(A) Normal bulgular. MAA'nın karaciğerde tutulduğu görülüyor. Akciğerde kaçak bulgusu yok.	
(B) Karaciğerde tutulum olmakla birlikte her iki akciğerde tutulum mevcut (bu hastada hepatopulmoner şant %26 hesaplandı)	
(C) Hepatopulmoner şantın yanı sıra belirgin gastrointestinal sistem kaçıışı izleniyor.	
Şekil 4.1: Y90 grubunda işlem sonrası sağ kalım değerleri	31

TABLULAR

Tablo	Sayfa
2.1: TNM, Dukes ve MAC evrelendirme sistemlerinin karşılaştırılması	6
2.2: Therasphere ve SIS-Sphere özelliklerinin karşılaştırılması	11
2.3. BT görüntülerinin değerlendirilmesinde WHO, RECIST 1.0 ve RECIST 1.1 kriterlerinin karşılaştırılması	19
2.4: BT görüntülerinin değerlendirilmesinde RECIST 1.1 ve Modifiye BT kriterlerinin karşılaştırılması	20
4.1: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	27
4.2: RE yapılan hastalarda 3 ve 6. ay görüntülemelerde lokal progresyon değerlendirmesi	29
4.3: RE yapılan hastalarda 3. ve 6. ay görüntülemelerinde sistemik progresyon değerlendirmesi	30

1. GİRİŞ

Kolorektal kanser ülkemizde ve dünyada kansere bağlı en sık ölüm nedenlerinden olup en sık karaciğere metastaz yapmaktadır. Ayrıca rekürrens de en sık karaciğerde olmaktadır. Metastazlara bağlı karaciğer yetmezliği bu hastalarda önemli bir ölüm nedenidir.

Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde cerrahi küratiftir ancak hastaların çok azı cerrahiye uygun bulunmaktadır. Kemoterapi rejimlerindeki gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi amaçlayan biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle tedavi yanıtları iyileştirilmiş olup daha fazla hasta cerrahi şansı bulabilmektedir. Ancak kemoterapiye cevapsız ve cerrahiye uygun olmayan hastalar mevcut olup bu hastalarda lokal-bölgesel tedavi yöntemleri önemli bir seçenektir.

Radyoembolizasyon cerrahi adayı olmayan primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokal-bölgesel girişimsel tedavi yöntemidir. Bu yöntemde intraarteriyel erişimle, çevre parankim hasarı oluşmadan, tümör dokusuna lokal olarak Yttrium 90 yüklü mikroküreler aracılığıyla 100-120 Gy'lik radyasyon iletimi sağlanır. Multidisipliner bir yaklaşımla seçilmiş uygun hastalarda radyoembolizasyon ile hastalar güvenli bir şekilde küratif tedavilere uygun hale getirilebilir ve sağ kalım arttırılabilir.

Bu çalışmada kemoterapiye cevapsız ve cerrahiye uygun olmayan karaciğer metastazlı kolorektal kanser hastalarında Yttrium 90 ile radyoembolizasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık tanı alan ikinci kanser olup her yıl 1,2 milyondan fazla yeni olgu saptanmaktadır [1]. Kolorektal kanser yüksek mortaliteye sahiptir ve kansere bağlı ölümlerin en sık üçüncü nedenidir [2]. Seyri boyunca en sık karaciğere metastaz yapmaktadır, aynı zamanda rekürrens de en sık karaciğerde ortaya çıkmaktadır [3]. Hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur, metastatik olmayan hastaların %50'sinde ise hastalığın seyri sırasında karaciğer metastazı gelişmektedir [4, 5]. Uzak metastaz sonrasında 5 yıllık sağ kalım %11,7 olarak bildirilmiş olup bu hastalarda karaciğer metastazlarına bağlı gelişen karaciğer yetmezliği mortalitenin en önemli sebebidir [2, 6]. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, KRK görülme sıklığı açısından tüm kanserler içinde % 7,8 ile kadınlarda üçüncü ve % 7,5 ile erkeklerde dördüncü sırada yer almaktadır [7].

KRK için risk faktörleri arasında yaş, sigara, alkol, aile öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, adenomatöz polipler, herediter polipozis sendromları [en sık ailesel polipozis (FAP) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) (diğer adıyla Lynch sendromu) olmak üzere] ve çevresel etkenler sayılabilir.

KRK'nın erken tanı ve tedavisinde özellikle 50 yaşın üzerindeki ve genetik risk faktörleri bulunan bireylerde tarama programları önemli yer tutmaktadır [8]. Tarama şu şekillerde yapılabilir:

- yılda bir kez gaytada gizli kan testi
- beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi
- her 10 yılda bir kolonoskopi
- her 5-10 yılda bir çift kontrastlı baryumlu kolon grafisi

2.2. Klinik Bulgular ve Patoloji

Hastalar genellikle müphem şikayetler ile başvurmaktadır. Karın ağrısı, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, tenesmus, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya en sık rastlanan semptomlardır. Kitle yeterli boyuta ulaşırsa bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilmektedir. Sağ kolon yerleşimli kitlelerde okült kanama ve buna bağlı demir eksikliği anemisi daha sık iken rektosigmoid kitleleri daha sıklıkla hematokezya ile kendini belli etmektedir [9, 10].

KRK'lerin histolojik tiplendirilmesi WHO sınıflamasına göre yapılmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Gland formasyonu, sellüler atipi, mitoz sayısı ve pleomorfizm bu tümörlerin derecesini belirlemeye yardımcıdır. İkinci sıklıktaki müsinöz karsinomda ekstrasellüler müsin miktarı tümörün %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Daha nadir görülen taşlı yüzük hücreli kolon karsinomlarında ise müsin intrasellüler birikmekte olup tümör daha agresif seyirlidir. Medüller tip sınıflamaya yeni dahil edilmiştir. Bu tipte gland formasyonu mevcut olmayıp lenfositler tarafından infiltre edilmiş büyük eozinofilik poligonal hücreler izlenmektedir.

2.3. Tanı

KRK tanısı klinik şüphe ile başlayan bir süreçtir. Kitle şüphesi olan hastalarda kolonoskopi ya da fleksibl sigmoidoskopi ile hem tanı koyma, hem biyopsi, hem de tedavi mümkündür. Kontrastlı alt gastrointestinal sistem (GIS) incelemeler günümüzde kitle tanısı için nadiren kullanılmaktadır.

BT cihazlarındaki gelişmeler ile birlikte sanal kolonoskopi klinik uygulamaya girmiştir. BT kolonoskopide kolon temizliğini takiben kolon hava ile doldurulmakta, alınan ince kesit görüntüleri ile sanal kolonoskopi ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda BT kolonoskopi ile konvansiyonel kolonoskopi arasında büyük poliplerin belirlenmesinde farklılık saptanmamıştır [11]. Son yıllarda kolon temizliği yapılmadan elde olunan BT kolonoskopileri ile de olumlu sonuçlar elde edilmiştir [12] Klinikte CEA başta olmak üzere birçok tümör belirteci KRK ile

ilişkilendirilmiştir; ancak sensitivite ve spesifitelerinin düşük olması nedeniyle tümör belirteçleri tarama amacıyla kullanılamamaktadır [13]. Bununla birlikte postoperatif dönemde CEA değerleri normale dönen bireylerde tekrar artış saptanırsa rekürrens açısından uyarıcı olmalıdır.

2.4. Evrelendirme

KRK genellikle intramukozal epitelyal lezyon olarak başlamaktadır, submukozaya ulaştığında ‘invaziv’ kabul edilmektedir. Tümör barsak katları arasında lokal yayılabilmektedir. Perinöral ve lenfovasküler invazyon sayesinde lokal yayılım çok daha hızlı ve geniş olabilmektedir. Serozaya ulaşan tümörler komşu organlara invazyon gösterebilmektedir. Serozanın olmayışı nedeniyle bu bulgu rektum kanserlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır.

KRK hematogen ve lenfatik yayılım gösterebilmektedir. Kolon ve proksimal rektum kanserleri hematogen yayılımla en sık karaciğere metastaz yapmaktadır. Distal rektum kanserleri ise portokaval anastamozlar ve inferior vena kava aracılığı ile akciğerlere metastaz yapmaktadır. Ayrıca KRK peritoneal implantlar da oluşturabilmektedir.

KRK evrelemesi için farklı yöntemler mevcuttur. Bunlardan ilki ve en çok bilineni Duke sınıflaması olup KRK’yı aşağıdaki şekilde evrelere ayırır [14]:

Evre A: Kolon duvarının tamamını kaplamayan tümör

Evre B: Kolon duvarının tamamını tutan tümör

Evre C: Lenf nodlarına yayılım gösteren tümör

Evre D: Metastaz yapmış tümör

Modifiye Astler-Coller (MAC) evreleme sistemi Duke sisteminin uyarlanmasıyla elde edilmiştir. Bu sisteme göre KRK şu şekilde evrelenmektedir:

A: mukozaya sınırlı

B1: muskularis propria invaze

B2: serozayı aşmış ancak lenf nodu (-)

B3: yakın dokulara invaze

C1: B1 ve bölgesel lenf nodu metastazı

C2: B2 ve bölgesel lenf nodu metastazı

C3: B3 ve bölgesel lenf nodu metastazı

Günümüzde AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından geliştirilen TNM yöntemi en geçerli evreleme yöntem olup hastanemizde de bu sistem kullanılmaktadır [15, 16]. Bu sistemde tümörün invazyon derinliği, metastatik bölgesel lenf nodu sayısı ve uzak metastaz varlığı dikkate alınmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 TNM, Duker ve MAC evrelendirme sistemlerinin karşılaştırılması.

Evre	T	N	M	Dukes	MAC
Evre 0	Tis	N0	M0	-	-
Evre 1	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Evre 2A	T3	N0	M0	B	B2
Evre 2B	T4a	N0	M0	B	B2
Evre 2C	T4b	N0	M0	B	B3
Evre 3A	T1-T1	N1/ N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
Evre 3B	T3-T4a	N1/ N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/ C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
Evre 3C	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
Evre 4A	Herhangi T	Herhangi N	M1a	-	-
Evre 4B	Herhangi T	Herhangi N	M1b	-	-

2.5. Tedavi Seçenekleri

Günümüzde kolorektal kanser tedavisi hem görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler hem de yeni geliştirilen tedavi seçenekleri ışığında multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir.

2.5.1. Cerrahi

Metastazı bulunmayan KRK'de cerrahi küratiftir. Hepatik metastatik KRK(hmKRK)'da da cerrahi yine önemli bir seçenek olup cerrahi rezeksiyon için ekstrahepatik metastaz bulunmaması, karaciğerdeki tümörün dörtten az sayıda

olması, tümör boyutunun 5 cm'den küçük olması ve tümörün tek bir lobda yerleşim göstermesi gerekmektedir [17]. Bununla birlikte bazı yayınlarda geride yeterli karaciğer dokusu (sağlıklı karaciğer dokusunda karaciğer hacminin en az %20'si) bırakılması, vasküler ve biliyer yapıların korunması ve temiz cerrahi sınır sağlanması şartıyla cerrahi rezeksiyon tüm olgularda önerilmektedir [18]. Ayrıca literatürde kemoterapi ile kontrol altına alınmış ekstrahepatik metastazı bulunan seçilmiş hastalarda da hepatektomi ile eş zamanlı ekstrahepatik metastaz rezeksiyonunun yapılmasının sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir [19].

Günümüzde izole karaciğer metastazı olan kolorektal kanser hastalarında cerrahi rezeksiyon ile 5 yıllık sağ kalım %50'lere ulaşmaktadır [20]. Bununla birlikte sadece sistemik kemoterapi verilen olgularda sağ kalım ortalama 22 ay [21], hiçbir tedavi uygulanmadığında ise sağ kalım ortalama 10 aydır [20]. Ancak her ne kadar cerrahi ile yüksek sağ kalım elde edilse de perioperatif kemoterapi varlığından bağımsız olarak cerrahi uygulanan hastaların %65-72'sinde 3 yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir [22]

Cerrahi ile elde edilebilen iyi sonuçlara rağmen, metastaz anında hastaların sadece %20-25'i cerrahiye uygun bulunmaktadır [6].

2.5.2. Kemoterapi

Cerrahi uygulanamayan hastalar çeşitli kemoterapötik ajanlar ve lokal-bölgesel tedaviler ile cerrahiye uygun hale getirilmeye, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise kür sağlanmaya çalışılmaktadır [23].

Günümüzde hmKRRK tedavisinde iki grup kemoterapi (KT) mevcuttur:

- a. Konvansiyonel kemoterapi (sitotoksik): 5-FU, oksaliptin, irinotekan, kapesitabin bu grupta yer almakta olup hızlı bölünen tüm hücreleri hedefler ve hücrelerin DNA sentezini bloke ederler
- b. Hedefe yönelik ajanlar (sitostatik): bölünen tüm hücreler değil, spesifik reseptör ve proteinlere bağlanarak etki eder. Örnek olarak VEGF (vascular endothelial growth factor)'i hedefleyen bevacizumab ve aflibercept; tirozin

kinaz inhibitörü regorafenib ile EGFR (endothelial growth factor receptor)'yi hedefleyen setuksimab ve panitumumab sayılabilir.

Cerrahi sonrası birinci ve ikinci basamak tedavilerde sitotoksik ajanlar kendileri ya da kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. hmKRRK'de hedefe yönelik ajanlardan bevacizumab ve setuksimab da kombinasyonlara dahil edilebilmektedir. Cerrahi öncesinde de neoadjuvan kemoterapi ile cerrahi uygulanamayan hastaların %10-30'unda hastalık gerilemekte ve cerrahi yapılabilir hale gelmektedir [24].

Bununla birlikte Nordlinger ve ark. [25] çalışmalarında cerrahi uygulanabilir karaciğer metastazları olan kolorektal kanser hastalarında perioperatif FOLFOX4 tedavisinin sağ kalıma etkisi olmadığını göstermiş; ancak önceki çalışmalarda FOLFOX4'ün progresyonsuz süreçteki pozitif etkisi bulunmuş olması nedeniyle yine bu hastalarda perioperatif FOLFOX4 verilmesinin uygun olacağını belirtmişlerdir.

2.5.3. Lokal- Bölgesel Girişimsel Tedaviler

Cerrahi tedavilerin uygulanabilirliğinin artması, farklı ve etkili kemoterapi seçenekleri olması ile hmKRRK da kür şansı artmıştır. Ancak hmKRRK olgularında cerrahi uygulanan hastaların büyük kısmında 3 yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir [22]. Benzer şekilde yeni ortaya çıkan kombine kemoterapi rejimlerine ve moleküler hedefli biyolojik ajanlara rağmen hastalarda progresyon izlenmektedir. Kemoterapiye yanıtız ve cerrahi uygulanamayan bu olgularda karaciğere yönelik lokal-bölgesel tedavilere giderek artan şekilde ihtiyaç duyulmaktadır.

Lokal- bölgesel tedaviler iki ana gruba ayrılır: perkütan ablasyon (lokal) ve transkateter (lokal ve bölgesel) işlemler. Literatürde ablasyon grubunda en sık uygulanan radyofrekans ablasyondur (RFA). Mikrodalga ablasyon (MWA), kryoablasyon gibi diğer teknikler de giderek artan oranlarda uygulanmaya başlanmıştır. Transkateter tedaviler de çeşitlidir. Bu işlemler karaciğerin dual beslenmesi olması esasına dayanmakta ve esas olarak hepatik arterden beslenen tümörler bu yolla vurulabilirken, portal venden beslenen normal karaciğer parankimi korunabilmektedir [26, 27].

2.5.3.1. Ablasyon Tedavileri

Ablasyon tedavilerinde ultrason kılavuzluğunda elektrot lezyonun merkezine yerleştirilir ve termal enerji ile tümör ve çevresindeki sınırlı normal parankim yakılır [28]. MWA “heat sink effect”ten daha az etkilenmektedir. Yapılan az sayıdaki çalışmada MWA ile 3 cm’den küçük lezyonlarda daha belirgin olmak üzere RFA’ya göre rekürrens daha az olduğu bildirilmiştir ancak geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır [29, 30].

2.5.3.2. Hepatik Arter İnfüzyon (HAI) Tedavileri

Karaciğere, hepatic arter yoluyla yerleştirilen bir kateter yoluyla KT verilmesi tekniğidir. Ağırlıklı olarak karaciğerde metabolize olan kemoterapötiklerin tümör dokusundaki efektif doz konsantrasyonunu yükseltmek amacıyla uygulanır. Amerika’da floksuridin (FDUR), Avrupa’da ise 5-Fluorourasil (5-FU) HAI ile en sık uygulanan ajanlardır. Sistemik KT ile karşılaştırıldığında bu yol ile normal hepatositlere 15 kat, tümör hücrelerine ise 400 kat daha yüksek doz KT ulaştırılabilmektedir [31]. Son yıllarda okzaliptatin ile de benzer çalışmalar yapılmış olup sonuçları umut vaat etmektedir [32]. HAI ile 5-FU uygulamasının sistemik 5-FU’ya göre daha iyi tümör yanıtı verdiği bir çok çalışmada gösterilmiştir ancak HIA’nın ile FOLFOX ya da FOLFIRI gibi diğer sistemik KT rejimlerinin tümör yanıtlarını karşılaştıran bir çalışma henüz bulunmamaktadır [17].

2.5.3.3. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)

Lipiodol bazlı konvansiyonel TAKE veya son yıllarda giderek artan şekli ile ‘Drug eluding bead’ (ilaç salan partikül)-TAKE (DEB-TAKE), hmKRRK olgularında karaciğerdeki tümörü direkt olarak hedef alıp verilen KT ajanının sistemik toksisitesini en aza indirmeyi hedef alan bir tedavi şeklidir. hmKRRK hastalarında ‘irinotekan yüklü DEB-TAKE’ (DEBIRI) ile yapılmış çok merkezli çalışmalarda tedaviye yanıtın arttığı gösterilmiştir [33, 34]. DEBIRI’nin sistemik kemoterapi ile birlikte verildiği hasta gruplarında da tedavi yanıtı artmaktadır[35-37]. Ayrıca son

dönemde Fiorentini ve ark. [38] tarafından yayınlanan ve DEBİRİ ile sistemik FOLFİRİ tedavisinin karşılaştırıldığı randomize faz 3 çalışmasında DEBİRİ ile sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı artış sağlanmıştır.

2.5.3.4. Radyoembolizasyon

Normal karaciğer dokusunun yüksek radyosensitivitesi nedeniyle tedavi amaçlı eksternal radyoterapi (external beam radiation) kullanımı sınırlıdır [39, 40]. Difüz karaciğer metastazı olgularında eksternal beam radiation etkinliği belirgin düşük olup yapılan sınırlı çalışmalarda sağ kalım ya da tümör yanıtı üzerine olumlu etkisi bulunmamaktadır [41].

Radyoembolizasyon (RE), veya literatüdeki diğer isimleri ile mikroküre tedavisi, Yttrium 90 (Y90) tedavisi, Selektif internal radyoterapi (SIRT) son 10 yılda ortaya çıkan, cerrahi adayı olmayan primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokal-bölgesel girişimsel tedavi yöntemidir. Bu işlem yine TAKE temelinde karaciğerin dual beslenmesinden faydalanır ve yine bir kateter aracılığı ile hepatic artere girilmesini takiben radyoaktif Y90 yüklü partiküllerin infüzyonu ve parçacıkların tümör yatağına dağılmasına dayanır. Bu teknik sayesinde radyasyonun sistemik etkisi en aza indirilerek hem tümör beslenmesi mikrovasküler düzeyde azaltılmış, hem de eksternal olarak tüm karaciğere uygulanması mümkün olmayan radyasyon dozuna endovasküler yoldan erişilmiş olunur [40, 42].

Günümüzde piyasada iki farklı RE ajanı yer almaktadır; cam bazlı TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada) ve resin bazlı SIR-Spheres® (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia) (Tablo 2.2). Her ikisi de 50 mikrondan küçük partiküller olup Yttrium 90 taşırlar.

Tablo 2.2 Therasphere ve SIS-Sphere özelliklerinin karşılaştırılması.

	TheraSphere®	SIR-Sphere®
İçerik	Cam	Resin
Spesifik aktivite (Bq/mikroküre)	2500	50
Mikroküre/doz	4x10 ⁶	50x10 ⁶
FDA onayı	HSK	hmKRK
Akciğer şant sınırı	% 10	% 20

Radyoembolizasyonun iyi tolere edildiği ve hmKRK tedavisindeki olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiştir [42-50]. Ayrıca RE, KT ile eş zamanlı olarak kullanıldığında tedavi yanıtını arttırmakta, yalnızca KT alan hastalar ile karşılaştırıldığında hastaliksız dönemi ve sağ kalımı uzatmaktadır [51, 52]

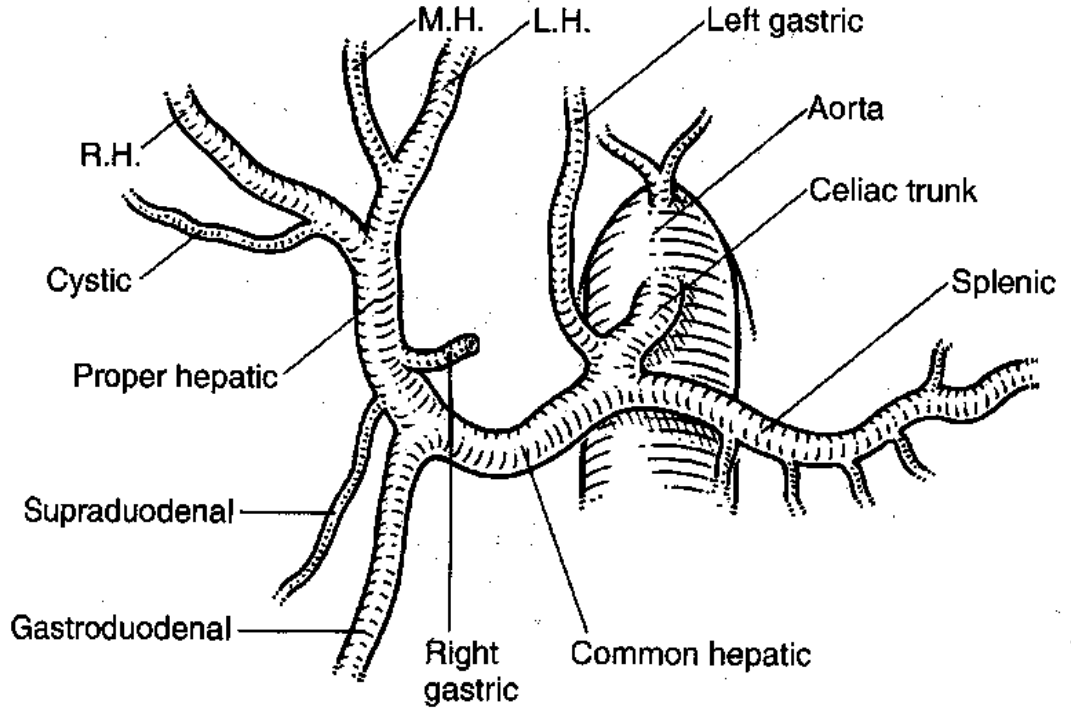
Hong ve ark.[53] RE ve TAKE'nin kemoterapiye refrakter olgularda etkinlik açısından farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ortalama sağ kalım sürelerinde de anlamlı farklılık bulunmamıştır (TAKE ile 7,7 ay, RE ile 6,9 ay, p=0,27)

Yapılan çalışmaların çokluğuna ve iyi sonuçlarına rağmen RE, hmKRK hastalarında 'salvage' (kurtarma) tedavisi olarak kullanılmakta, ve tedavi algoritmasında son sıralarda yer almaktadır. Cerrahi tedaviler ve farklı KT sıraları denendikten sonra cevapsız olan veya bu tedavilere rağmen hızlı progresyon gösteren hastalarda kullanıma eğiliminde olunan pahalı bir tedavi seçeneğidir.

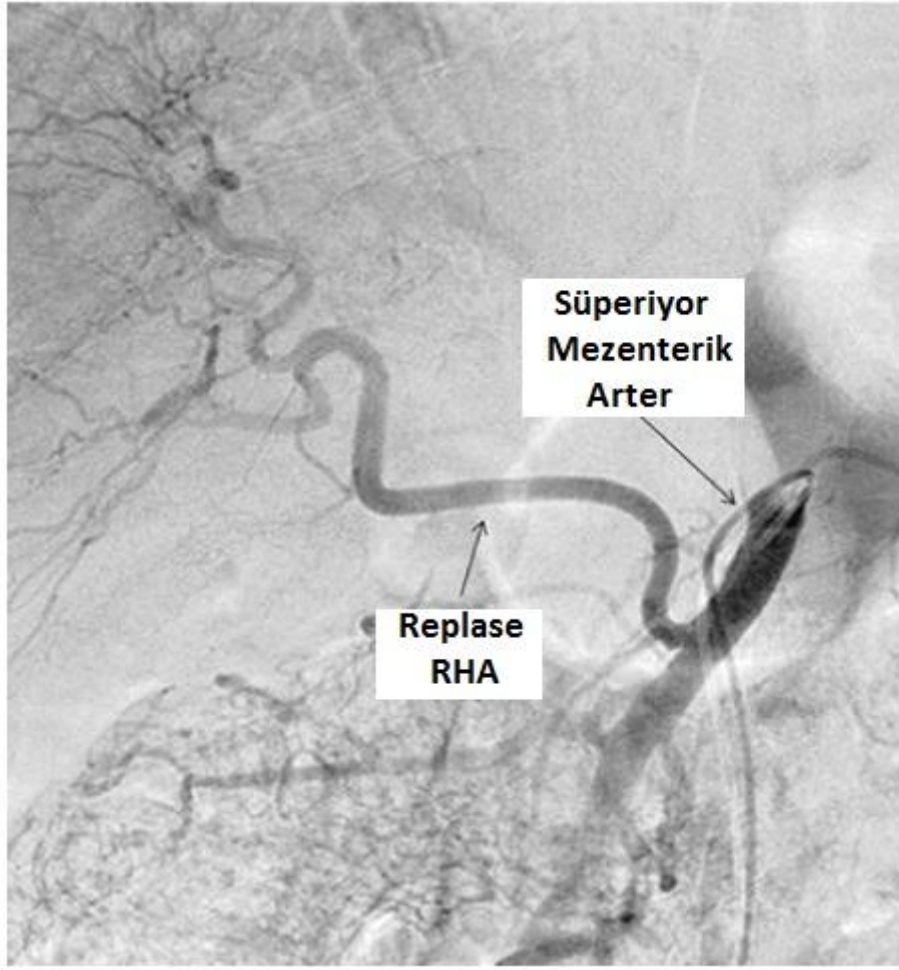
2.5.3.4.1. Hepatik arter anatomisi

Çölyak trunkus yaklaşık 1,25 cm uzunluğunda olup abdominal aortanın ön kısmından orjin alır. Üç majör dala ayrılır: Sol gastrik arter (SGA), ortak hepatik arter [54] ve splenik arter. Ortak hepatik arter gastroduodenal arter, sağ gastrik arter ve sistik arter dallarını verdikten sonra ana hepatik arter olarak portal hilusa ulaşır. Hilusta portal venin önünde, safra kanalının solunda yerleşimlidir. Ana hepatik arter sağ ve sol hepatik dallarına ayrılarak devam eder (Şekil 2.1). Hepatik arter varyasyonları oldukça sık olup klasik dallanma paterni populasyonun %55-60'ında

mevcuttur. En sık varyasyonlar süperiyör mezenterik arter (SMA) çıkışlı sağ hepatik arter (%12,5) ve SGA çıkışlı sol hepatik arterdir (%7,5)[55] (Şekil 2.2).



Şekil 2.1: Hepatik arter anatomisi şekilsel gösterimi



Şekil 2.2: Replase (Süperiyor mezenterik arter çıkışlı) sağ hepatik arter (RHA)

2.5.3.4.2. Yttrium 90 ve Doz Hesaplanması

Yttrium 90 RE tedavisinde en yaygın kullanılan radyofarmasötik olup ortalama 0,94 MeV enerji ile saf beta ışınması yapar. Doku penetrasyonu ortalama 2,5mm olup maksimum 11 mm'ye ulaşmaktadır. Yarı ömrü 64,2 saattir (2,67 gün) ve radyoaktif bozunmaya uğrayarak zirkonyum-90'a dönüşür [56]. Y90 yüklü mikroküreler sayesinde tümör dokusunda 100-150Gy'lik radyasyon dozu uygulanabilmektedir [40].

Doz hesaplaması tedavinin en az bilinen noktalarından biridir. Cam ve resin mikrokürelerin dağılımlarının farklı olması nedeniyle doz hesaplamaları da farklıdır.

Bunun için farklı formüller mevcut olup işlemde verilecek doz için hepatopulmoner şant miktarı dikkate alınmalıdır [56].

2.5.3.4.3. Hasta Seçimi

Radyoembolizasyon için hasta seçimi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Cerrahiye uygun olmayan tüm hmKRK hastaları RE için adaydır. Bugün farklı merkezlerde kullanılan RE için endikasyonlar [57]:

- 2. basamak kemoterapiye cevapsız hastalarda
- Kurtarma (salvage) tedavisi olarak
- 1 ya da 2. basamak kemoterapilere adjuvan tedavi olarak

RE ayrıca neoadjuvan tedavi olarak da nadiren kullanılabilir [58].

Anjiyografik bir işlem olması nedeniyle anjiyografi yapılabilecek hastalar ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olanlar tedavi edilebilmektedir. RE için kesin kontraendikasyonlar yetersiz karaciğer rezervi (bilirubin>3 mg/dl, albumin<3 gr/dl), teknisyum işaretli makroalbumin agregatı (99Tc-MAA) ya da Y-90'ın gastrointestinal depozisyonu ve 30 Gy'den fazla akciğer dozuna yol açan hepatopulmoner şant varlığıdır [57]. Bunların önüne geçebilmek için işlem öncesi hazırlık anjiyografisi ve 99Tc-MAA infüzyonu yapılması rutindir.

Düzeltilmeyen koagülopati rölatif kontraendikasyonlar arasındadır [57]. Resin kullanılacak olgularda kapesitabin tedavisi 3 ay öncesinden kesilmelidir [59]. Bevacizumab tedavisi altındaki hastalarda bevacizumabın doku iyileşmesini belirgin bozması, vaskülopatik etkisi ve stazı arttırması nedeniyle RE öncesi kemoterapi rejiminin değiştirilmesi önerilmektedir [60]. Ayrıca bevacizumab anti-anjiyogenetik olduğu için tedavi altındaki olgularda 99Tc-MAA enjeksiyonu sırasında tümöral boyanma görülmeyebilmektedir [61]. Portal ven trombozu olan hastalarda ağır intra-arteriyel embolizasyon uygulaması iskemiye bağlı akut karaciğer hasarı görülme riskini artırmaktadır, bu nedenle portal ven trombüsü TAKE için rölatif kontraendikasyon oluşturmaktadır. Bununla birlikte portal ven trombozu olan bu

hastalarda radyoembolizasyon tedavilerinin, özellikle cam mikroküre ile güvenli bir şekilde RE uygulanabildiği gösterilmiştir [62].

RE planlanan hastalarda öncelikle karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmeli, rölatif kontraendikasyon oluşturacak karaciğer yetmezliği bulguları araştırılmalıdır [63]. Kesitsel görüntüleme ile tümör hacmi, karaciğer hacmi, ekstrahepatik tümör yükü, portal ven patensisi ve hepatic arter varyasyonları değerlendirilmelidir. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) şemasına göre hastaların genel durumları puanlanmalıdır [64]. ECOG 2-4 hastalarda tedaviye bağlı mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir [63].

Bölümümüzde sınırlı ve kontrol altındaki ekstrahepatik tümör yükü olan hmKRK hastaları da tedaviye kabul edilmektedir.

2.5.3.4.4. İşlem Planlama ve 99Tc-MAA İnfüzyonu

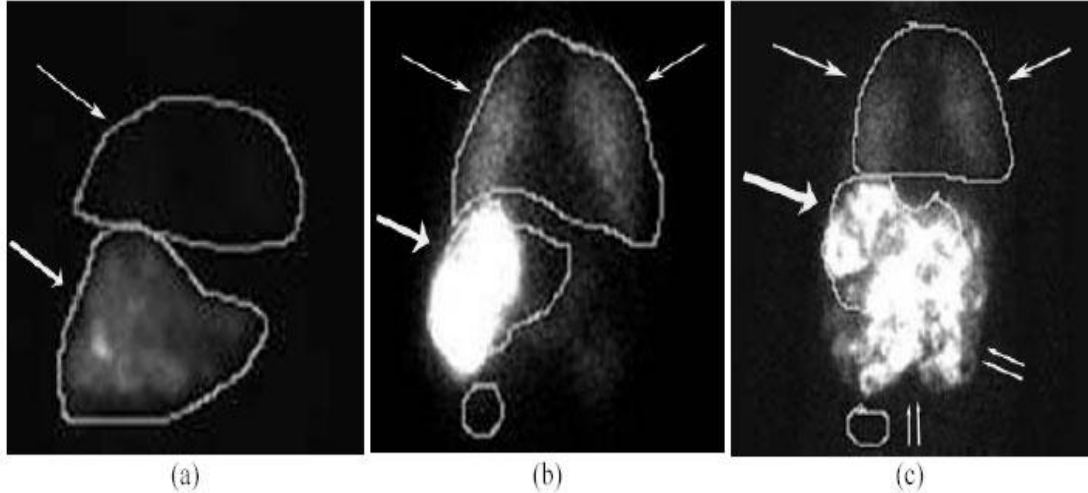
RE için uygun olduğuna karar verilen hastalarda işlem öncesi arteriyel anatomi gösterilebilmek için hazırlık anjiyografi yapılmaktadır. Bu anjiyografi ile tümörün hangi arterler tarafından beslendiği ortaya konur ve tedavi planı oluşturulur. Hepatic arter enjeksiyonunda geri kaçış olması olasılığına karşı anjiyografide şüphe var ise gastroduodenal arter, sağ gastrik arter ve diğer küçük potansiyel şantlara neden olabilecek arterler embolize edilir [56]. Tümör dokusunda y-90 birikimini en yüksek düzeyde olmasını sağlamak için parazit besleyiciler de bu seansta embolize edilmelidir [65].

Tedavi planlamada dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta tümöre bağlı hepatopulmoner şant miktarıdır. hmKRK'de tümöre bağlı hepatopulmoner şant gelişimi hepatoselüler kanserden (HSK) daha nadirdir [40]. Akciğer dokusu tek bir seferde 30Gy'i, kümülatif olarak en fazla 50Gy'i tolere edebilmektedir. Daha yüksek dozlarda radyasyon pnomonisi gelişme riski mevcut olup [66] akciğer fonksiyonlarında bozulma saptanan hastalarda daha düşük doz kullanılmalıdır [40].

Makroalbumin agregat (MAA) mikroküre ile benzer boyutta partiküller olup (20-60 µm) dokuya verildiğinde benzer bir dağılım göstermektedir. İşlem planlanan

düzyeyden 200-400 MBq ^{99}Tc - MAA verilmesini takiben alınan planar sintigrafide akciğerdeki ve karaciğerdeki tutulum miktarı hesaplanır. Akciğerdeki tutulum miktarının, akciğer ve karaciğer tutulum miktarının toplamına bölümü hepatopulmoner şant oranını verir [56]. Resin mikroküre tedavisinde %20'den fazla hepatopulmoner şant varlığında işlem kontraendikedir. Cam mikroküreler daha fazla miktarda aktivite taşıdıkları için hepatopulmoner şant için sınır değeri %10 kabul edilmektedir [40].

^{99}Tc -MAA sonrası görüntülerde ayrıca olası bir gastrointestinal sistem kaçağı da gösterilebilmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Üç farklı hastada MAA infüzyonu sonrası görüntüleme bulguları. (A) Normal bulgular. MAA'nın karaciğerde tutulduğu görülüyor. Akciğerde kaçak bulgusu yok. (B) Karaciğerde tutulum olmakla birlikte her iki akciğerde tutulum mevcut (bu hastada hepatopulmoner şant %26 hesaplandı) (C) Hepatopulmoner şantın yanı sıra belirgin gastrointestinal sistem kaçışı izleniyor.

2.5.3.4.5. Uygulama

Kaçak bulunmayan ya da akciğer şantı normal sınırlarda çıkan olguların ^{90}Y ilacı sipariş edilir ve hastaya ^{90}Y 'ın geleceği zamana tekrar bir anjiyografi günü verilir. Ana femoral arterden girilerek aorta kateterize edilir ve aortagram elde olunur.

Çölyak trunkus ve hepatik arter orjini görülür. Takiben ana hepatik arter selektif kateterize edilir ve daha önce ⁹⁹Tc-MAA verilen lokasyona mikrokater ile ulaşılır. Eğer resin mikroküre kullanılıyor ise, kan akımında değişikliklere yol açabileceğinden Y90 enjeksiyonu yaklaşık 20-30 dakika boyunca skopi altında yapılır ve stagnasyon görüldüğünde işlem sonlandırılır. Cam mikroküre kullanıldığında skopi eşliğinde enjeksiyon yapılmasına gerek yoktur, enjeksiyon yaklaşık 5 dakika içerisinde sonlanır [57].

Tüm karaciğer RE uygulamasında Y90 ortak ya da ana hepatik arter düzeyinden verilmektedir. Bununla birlikte gastroduodenal arter ve diğer küçük perforan arterlere geri kaçışın daha az olması sebebiyle günümüzde segmenter ya da lobar infüzyon daha sık tercih edilmektedir [67]. Karaciğerdeki hastalığın dağılımına ve bunların arteriyel beslenmesine göre işlem planı lobar veya tüm karaciğer olacak şekilde yapılabilir. Embolizan etkilerinin daha fazla olması nedeniyle geri kaçışın (enjeksiyon sırasında reflü) önlenmesi özellikle resin mikroküreleri ile yapılan işlemlerde daha fazla önem taşımaktadır. Bu hastalarda tüm karaciğerin RE planlanacak ise ana hepatik arter yerine aynı seansta sağ ve sol hepatik arterlerin ayrı ayrı kateterize edilerek Y90 dozunun verilmesi önerilmektedir [67]. Tümörün birden fazla belirgin besleyicisi varsa, işlem sırasında her besleyici ayrı ayrı kateterize edilerek Y90 eşit dozlarda verilebilir ya da işlem sırasında Y90 besleyicilerden birinden verilir, diğer besleyici sonraki seansa bırakılır [40].

İşlemin hemen sonrasında planar sintigrafi ya da SPECT (single photon emission computer tomography) ile beta ışını ve doku arasındaki etkileşime bağlı oluşan bremsstrahlung radyasyonu değerlendirilir.

2.5.3.4.6. Takip ve Görüntüleme

RE sonrası takip tedavi ile ilişkili olabilecek olası komplikasyonları tanımak ve tedaviye cevabı değerlendirmek için esastır. Hastalar 7. gün, birinci ve üçüncü aylarda kontrole çağırılırlar. Takiplerde karaciğerin durumu, tümör yükünün ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi için hem laboratuvar bulgularına hem de uygun görüntüleme tetkiklerine başvurulur.

Kesitsel incelemede tümör yanıtının değerlendirilmesinde genellikle RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) kriterleri kullanılmaktadır. RECIST kriterleri ilk kez 2000 yılında WHO kriterlerinin yetersizliklerini ortadan kaldırmak ve standardize edebilmek amacıyla oluşturulmuş ve 2009 yılında revize edilmiştir (RECIST 1.1) [68] (Tablo 2.3). Ancak günümüzde konvansiyonel sitotoksik kemoterapi protokollerinin yanı sıra anjiyogenezi moleküler düzeyde hedef alan yeni biyolojik ajanların kullanıma girmesi, tümör vaskülarizasyonunu lokal olarak azaltmaya yönelik tedavilerin yaygınlaşması nedeniyle sadece boyut ile tümör cevabının değerlendirilmesi yetersiz kalmaktadır [69-71]. Bu nedenle özellikle hedefe yönelik tedavilerin kullanıldığı durumlarda kesitsel görüntüleme rezidü tümör vaskülaritesini de dikkate alan kriterler - GIST tümörlerinde Choi kriterleri, HSK'da modifiye RECIST kriterleri (mRECIST) ve malign melanomda IrRC (Immune related response criteria)- geliştirilmiş, yapılan çalışmalarda RECIST 1.1'e göre bu kriterler ile tedaviye yanıt ve sağ kalımın daha doğru değerlendirilebildiği gösterilmiştir [72-79].

Tablo 2.3 BT görüntülerinin değerlendirilmesinde WHO, RECIST 1.0 ve RECIST 1.1 kriterlerinin karşılaştırılması.

	WHO	RECIST 1.0	RECIST 1.1
“Ölçülebilir lezyon”	Ölçülebilir 2 boyut olmalı, minimum lezyon boyutu yok	Spiral BT’de en az 10 mm, konvansiyonel BT’de 20 mm	BT’de en az 10 mm
Ölçüm yöntemi	SPD	Uzun boyut	Uzun boyut (lenf nodları hariç)
Lenf nodları	Belirtilmiyor	belirtilmiyor	Kısa aks; hedef lezyon>15 mm, non-target: 10-15 mm, patolojik olmayan<10 mm
Progresif hastalık	SPD artış>%25	SLD artış>%20 ya da yeni lezyon	SLD artış>%20, boyut artışı>5mm ya da yeni lezyon
Lezyon sayısı	-	10 (<5/organ)	5 (<2/organ)

Metastatik kolorektal kanserlerde de tümör vaskularizasyonunu kapsayan bir değerlendirme sistemi kullanılması gerekmektedir. Bir çok yayında tümör dansitesini de kullanan yeni kriterler (mRECIST, morfolojik CT kriterleri, modifiye CT kriterleri) denenmiş olup bu kriterler ile tedaviye yanıt ve sağ kalımın RECIST 1.1’e göre daha doğru tahmin edilebildiği gösterilmiştir [80-83] (Tablo 2.4). Benzer şekilde Tochetto ve ark. [84, 85] RE sonrası birinci ay CT’lerinde metastatik lezyonlardaki dansite azalmasının birinci ve üçüncü ay 18F-FDG PET bulguları ile korele olduğunu ve erken dönemde tedaviye yanıtın öngörülmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Tablo 2.4 BT görüntülerinin değerlendirilmesinde RECIST 1.1 ve Modifiye BT kriterlerinin karşılaştırılması.

	RECIST 1.1	Modifiye CT kriterleri
Tam yanıt (CR)	Lezyonlar kayboldu. Yeni lezyon yok	Lezyonlar kayboldu. Yeni lezyon yok
Kısmi yanıt (PR)	>%30 küçülme Yeni lezyon yok	>%10 küçülme Dansite azalması>%15 Ölçülemeyen hastalıkta progresyon yok Yeni lezyon yok
Stabil hastalık (SD)	CR, PR, PD kriterlerini karşılamayan olgular	CR, PR, PD kriterlerini karşılamayan olgular
Progresif hastalık [20]	>%20 büyüme Yeni lezyonlar	>%10 büyüme Dansite PR kriterlerini karşılamıyor Yeni lezyonlar

18-FDG-PET/CT kolorektal kanserlerde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir modalite olup tümörün metabolik aktivitesini gösterebilmesi nedeniyle sadece boyut ile tedavi yanıtının değerlendirildiği BT ve MR'a göre üstünlük sağlamaktadır [54, 86-91]. Metabolik aktivitenin kantitatif ölçümünün sağlanması ve standardize edilmesi için 2009 yılında PERCIST (PET response criteria in solid tumors) geliştirilmiştir. İşlem sonrası erken dönemdeki 18F-FDG PET/CT bulgularının tedaviye yanıt, genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile uyumlu olduğu bildirilmiştir [87, 88, 91].

Hem kesitsel görüntüleme tekniklerinin hem de 18-FDG-PET/BT'nin kendine göre üstünlükleri olduğu göz önüne alındığında tümör yanıtının belirlenmesinde en doğru sonuçlar BT ve PET bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile alınabilmektedir [80].

Bölümümüzde işlem sonrasında 1.ayda, 3. ayda ve 6. ayda hastalar kontrole çağırıldı. Her kontrolde tümör yanıtını değerlendirmek için intravenöz kontrastlı BT, MRG ya da 18F-FDG-PET/BT ile görüntüleme yapıldı. Kesitsel incelemelerde toraks da değerlendirmeye dahil edildi.

2.5.3.4.7. Minör ve Majör Komplikasyonlar

TAKE ile karşılaştırıldığında RE daha az komplikasyon görülen bir tedavi olup, bu hastalarda post-embolizasyon sendromu [57] (işlem sonrası ilk iki haftadaki karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) daha hafif seyretmekte ve daha az hospitalizasyon gerektirmektedir [92].

RE'ya bağlı olası komplikasyonlar arasında en sık radyoaktivite kaçığına bağlı gastrointestinal ülserler görülmekte olup %5'ten azdır [93]. Diğer komplikasyonlar çok daha nadir olup bunlar arasında radyasyon pnömonisi, radyasyon kolesistiti, radyasyon hepatiti ve buna bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer apsesi ve pankreatit sayılabilir [93]. İşlem öncesi dikkatli hasta seçimi ve bazal anjiyografi bulgularının doğru değerlendirilmesi ile bu komplikasyonlar en aza indirebilmektedir [40]. Radyasyon pnömonisi restriktif tipte solunum yetmezliğine yol açan nadir görülen bir komplikasyon olup genellikle hepatopulmoner şanti %13'ten yüksek olan olgularda ortaya çıkmaktadır [94]. Radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği takipte hastaların yaklaşık %4'ünde gelişmektedir ve işlem öncesi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha sıktır [95]. Komplikasyonlarda genellikle semptomatik tedavi ve steroid tedavisi yeterli olmaktadır. Gastrointestinal ülserler ve biliyer komplikasyonlarda semptomatikse ve diğer tedaviler ile başarı sağlanamadıysa cerrahi uygulanabilir [57]. RE uygulamalarının ilk dönemlerinde kemik iliği supresyonu bildirilmiş olmakla birlikte resin ve cam mikrokürelerin kullanıma girmesiyle bu yan etki ortadan kalkmıştır [96].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif özellikte olup GO 13/402-08 numaralı Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmada Y90 ile radyoembolizasyonun etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3.1. Hasta Bilgileri

Eylül 2008- Mayıs 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Vasküler Girişimsel Radyoloji Bölümünde Y90 ile radyoembolizasyon yapılan 48 karaciğer-dominant kolorektal kanser hastası (hmKRK) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara radyoembolizasyon tedavisi medikal onkolog, genel cerrah, girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanından oluşan bir konsey tarafından karar verilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri şunlardır:

- Cerrahi spesimen ya da kolonoskopik biyopsi ile adenokanser patolojik tanısı
- hmKRK hastalığında kemoterapi altında kesitsel görüntüleme ya da 18-FDG-PET/CT ile tespit edilmiş progresyon varlığı
- Cerrahiye ya da ablasyon tedavilerine uygun olmayan karaciğer metastazları
- ECOG skoru<2
- Kan tetkiklerinde RE ya da anestezi için kontraendikasyon bulunmaması
- Anjiyografi ve selektif kateterizasyon için başka ek bir engel bulunmaması

Dışlama kriterleri şunlardır:

- Aktif dominant ekstrahepatik hastalık
- ⁹⁹Tc-MAA görüntülemesinde düzeltilemeyen gastrointestinal sistem kaçağı
- 30 Gy'den fazla tahmini akciğer dozu
- yetersiz karaciğer rezervi (bilirubin>3 mg/dl, albumin<3 gr/dl)

- Eş zamanlı kemoterapi ya da radyoterapi
- Böbrek fonksiyon bozukluğu

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların dosyaları hastanemiz arşivinden ve elektronik bilgi sisteminden taranarak tanı tarihleri, metastaz tarihleri, metastaz anındaki ekstrahepatik tümör yükü, aldıkları kemoterapi protokolleri ve sayıları, eşlik eden komorbiditeleri, aldıkları diğer lokal-bölgesel tedaviler ve varsa ölüm tarihleri kaydedildi. Kayıtlarına ulaşılamayan bazı hastalar ise telefon ile arandı ve belgeleri istetildi.

3.2. İşlem Öncesi

İşlem öncesi tüm hastalardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve koagülasyon testleri bakıldı. Kesitsel görüntüleme (BT ve/ veya MRG) ve 18F-FDG-PET ile vücut ve karaciğerdeki tümör dağılımı/ yaygınlığı/ yükü değerlendirildi. Ayrıca karaciğer ve tümör hacmi hesaplandı, işlem için kontraendikasyon oluşturabilecek ekstrahepatik tümör yükü görüldü. Portal ven patensisi ve hepatic arter varyasyonları değerlendirildi.

Her hastaya işlem planlaması amacıyla ‘hazırlık anjiyografisi ve 99Tc-MAA infüzyonu yapıldı. Portal ven patensisi, arteriyel anatomi ve varsa varyasyonlar değerlendirildi. Geri kaçışa neden olabileceği düşünülen gastroduodenal arter ve daha küçük boyutlu arterler, varsa tümörün parazitik besleyicileri aynı seansta embolize edildi. Y90 yüklü mikrokürelerin verilmesi planlanan noktadan 99Tc-MAA infüzyonu yapıldı. Sonrasında çekilen planar sintigrafide varsa gastrointestinal kaçaklar saptandı ve akciğer şant oranı hesaplandı. Bu anjiyografi seansı için hastalar hastaneye yatırılmadan ayaktan hasta olarak işlem yapıldı.

Kesitsel görüntüleme tetkiklerinden hesaplanan karaciğer ve tümör hacimlerine göre Nükleer Tıp bölümü tarafından ampirik metod ile gerekli doz hesaplaması yapıldı.

3.3. İşlem

Tüm hastalara her seansta tek bir loba yönelik radyoembolizasyon uygulandı. Lobektomisi olan olgularda kalan karaciğerin tedavisi tek seansta yapıldı. Diğer loba da RE planı bulunan hastalara ikinci bir seans planlandı. RE sırasında resin ve cam mikroküreler kullanıldı.

Tüm hastalar işlem sırasında monitörize edildi. IV sedoanestezi ve lokal anestezi altında standart steril şartlarda retrograd femoral arteriyel 4F sheath yerleştirildikten sonra sırasıyla aorta ve çölyak trunkus ve SMA anjiyogramları alındı. Takibinde ana hepatic arter mikrokaterler aracılığı ile selektif kateterize edildi. MAA lokasyonuna ulaşıldıktan sonra resin veya cam mikroküreler ile Y90 enjeksiyonu yapıldı.. Resin mikroküre kullanılan hastalarda skopi altında Y90 enjeksiyonu yapıldı ve stagnasyon görüldüğünde işlem sonlandırıldı. Cam mikroküre kullanılan hastalarda enjeksiyon sırasında skopi yapılmadı. İşlem sonunda arteriyel giriş noktası manuel kompresyon ile kapatıldı ve hastalar bremsstrahlung görüntülemesi için Nükleer Tıp bölümüne gönderildi.

3.4. İşlem sonrası görüntüleme ve takip

Tüm hastalar RE işlemi sonrasında postembolizasyon sendromu açısından bir gün hospitalize edildi. İşlemin ertesi günü şikayeti olmayan, bakılan tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastalar taburcu edildi.

Kontrol değerlendirmeleri, 1. hafta 1. ay, 3. ay ve 6. ayda yapılması planlandı. Kontrollerde hastanın genel durumu değerlendirildi; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri (CEA ve CA 19-9) bakıldı. Birinci hafta dışında her kontrolde tümör yanıtı BT, MRG ya da 18-FDG-PET/CT ile değerlendirildi.

Radyoembolizasyon sonrasında hastalar kemoterapilerine devam ettiler.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 17 ve 22.0.0 kullanılarak yapıldı. Ortalama ve medyan kümülatif sağ kalım analizi Kaplan-Meier metodu ile yapıldı.

4. BULGULAR:

4.1. Hasta Özellikleri

Çalışmada hepatic dominant metastatik kolorektal kanserli toplam 43 hastaya ait veriler analiz edildi. Tüm hastalar çoklu kemoterapi altında progresyon gösteren, ileri evre karaciğer metastazı bulunan kolorektal kanser hastaları idi. Radyoembolizasyon tüm hastalarda kurtarma (salvage) tedavisi olarak uygulanmıştı. Hastaların karakteristikleri Tablo 4.1’te gösterildi.

Preoperatif dönemde, RE hastalarının %14’üne (n=6) RFA yapılmıştı. 7 hastaya (%16,3) işlem öncesi dönemde karaciğere yönelik lokal- bölgesel girişimsel tedavi uygulanmıştı.

36 hasta (%83,7) işlem öncesinde bevacizumab içeren kemoterapi almıştı. Setuksimab almış hasta sayısı ise 9 (%21) idi.

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

		Y90	Diğer	p
		N (%)	N (%)	
Yaş	Ortanca	52,4 (25-75)	54,7 (29-74)	0.309
Cinsiyet				
	Kadın	9 (20,9)	11 (25,6)	0.570
	Erkek	34 (79,1)	32 (74,4)	
Primer lokalizasyon				0.635
	Rektum	15 (34,9)	12 (30,0)	
	Kolon	28 (65,1)	28 (70,0)	
Metastaz				
	Metakron	10 (23,3)	13 (30,2)	0.427
	Senkron	33 (76,7)	30 (69,8)	
Karaciğer tutulumu				
	Sağ lob	10 (23,3)	18 (41,9)	0.135
	Sol lob	4 (9,3)	4 (9,3)	
	Bilobar	29 (67,4)	21 (48,8)	
Metastazektomi				
	Yok	32 (74,4)	26 (61)	0.106
	Var	11 (25,6)	17 (39)	
Ekstrahepatik				0.154
Metastaz	Yok	33 (80,5)	25 (65,8)	
	Var	8 (19,5)	13 (34,2)	
Toplam KT basamak	Ortanca	2 (1-5)	2 (1-5)	

4.2. Radyoembolizasyon

37 hastada (%86) sağ loba, 4 hastada (%9,3) sol loba ve 2 hastada (%4,7) tüm karaciğere işlem yapıldı. 27 hastada (%62,8) resin mikroküreler, 16 hastada (%37,2) cam mikroküreler kullanıldı. 6 hastaya (%14) iki kez RE uygulandı, bu 6 hastanın 2

tanesinde aynı loba, 4 tanesinde diğer loba işlem yapılmıştı. Ortanca verilen Y90 radyoaktivitesi 1,40 GBq (1-9,5) idi, 4 hastada (%9) enjeksiyon sırasında staz oluşması nedeniyle hedeflenen dozun tamamı verilemedi.

28 hastaya (%65,1) işlem öncesinde embolizasyon yapılması gerekti. MAA sonrasında ortalama hepatopulmoner şant oranı %3,37 idi. Bir hastada safra kesesine kaçak saptandı, elektif kolesistektomi sonrasında kontrol MAA enjeksiyonu sonrasında kaçak olmadığı görüldü ve hasta işleme alındı. 3 hastada da MAA sonrası görüntülemelerde gastrointestinal sisteme kaçış olduğu görüldü (mide=1, duodenum=2) ve bu hastalarda işlem sırasında Y90 enjeksiyonu daha distalden yapıldı.

4.3. Toksikite

Y90 verilen hastaların analizinde hastaların %95,5'ine (n=42) 1 gün yatış yapıldığı tespit edildi. Toplamda hastaların sadece %14'ünde işlem sırasında veya sonrasında majör komplikasyon görüldü. Bu hastalardan 2'sinde (%4,5) intraoperatif (1 hastada koil migrasyonu, 1 hastada sınırlı sağ hepatic arter diseksiyonu), 4'ünde (%9,1) ise postoperatif komplikasyon (2 hastada hepatic ensefalopati, 1 hastada kolanjit, 1 hastada karaciğer yetmezliği) gelişti. Radyasyon pnömonisi ya da kolesistiti, gastroduodenal kanama gelişen hasta saptanmadı.

4.4. Tedaviye yanıt

RE yapılan hastalardan 4 tanesinin takip görüntülemelerine ulaşamadı. Ayrıca 6 hasta ilk kontrol görüntüleme tarihlerinden önce ölmüştü. Kalan hastaların (n=33) takipleri işlem yapılan lob bazında değerlendirildiğinde 3.ay görüntülemelerinde hastaların %60'ında klinik fayda sağlandığı görüldü. 13 hastada (%40) 3. ayda lokal progresyon gelişmişti. 6. Ay kontrollerinin değerlendirilmesinde 3. ay kontrolünde fayda gördüğü anlaşılan hastaların bir kısmının progrese olduğu görüldü. Bulgular tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2 RE yapılan hastalarda 3 ve 6. ay görüntülemelerde lokal progresyon değerlendirilmesi.

	N	%	
3. ay değerlendirme			
Tam Yanıt	2	6	ORR: % 33
Kısmi yanıt	9	27	
Stabil	9	27	Klinik fayda: % 60
Progrese	13	40	Fayda yok: % 40
6. ay değerlendirme			
Tam Yanıt	0	0	ORR: % 8
Kısmi yanıt	1	8	
Stabil	3	23	Klinik fayda: % 31
Progrese	9	69	Fayda yok: % 69

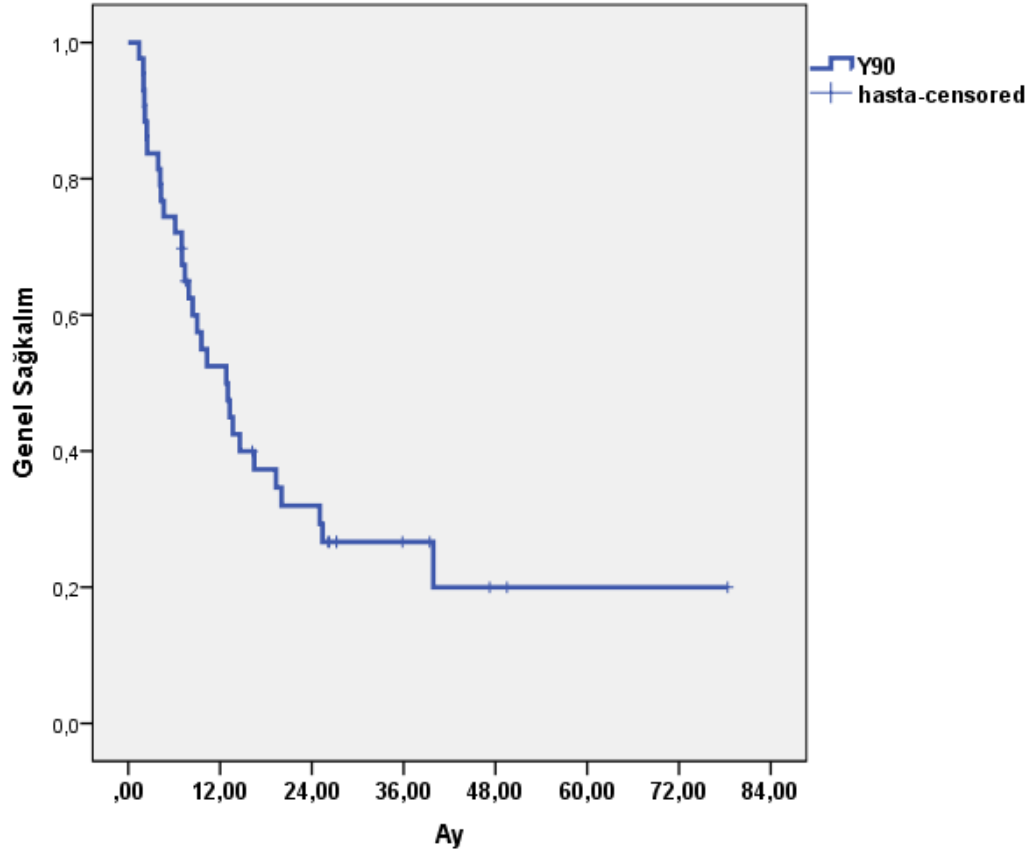
Sistemik progresyon değerlendirilmesinde ise 3. ay kontrollerinde bu 33 hastanın %33'ünde (n=11) klinik fayda sağlanmış iken 22 hastada (%67) sistemik progresyon saptandı. 6. ay kontrol görüntülemelerinde tam ya da kısmi yanıt saptanmadı. Lokal progresyon ile benzer şekilde klinik fayda görmüş olan hastaların bir kısmının progresyon gösterdiği görüldü. RE sonrasında bir hasta (%2) metastatektomiye uygun hale geldi. Sistemik progresyon verileri tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3 RE yapılan hastalarda 3. ve 6. ay görüntülemelerinde sistemik progresyon değerlendirmesi.

		N	%
3. ay	Stabil	11	33
	Progrese	22	67
6. ay	Stabil	5	29,4
	Progrese	12	70,6

4.5. Sağ kalım

İşlem sonrası ortalama genel sağ kalım süresi 12,8 ay idi (Şekil 4.1). Takip görüntüleme öncesi kaybedilen 6 hasta progresyon kabul edildi ve bu durumda ortalama progresyona kadar geçen süre 2.8 ay (1 – 17.5 ay) hesaplandı. Bu hastalar dışarıda bırakılıp tekrar analiz yapıldığında ortalama progresyona kadar geçen süre 4,22 ay bulundu. Metastaz sonrası genel sağ kalım 32,8 ay idi.



Şekil 4.1: Y90 grubunda işlem sonrası sağ kalım değerleri.

Y90 ile tedavi edilen hastalarda primer tümörün lokalizasyonu ($p=0.840$), senkron/metakron metastaz olma durumu ($p=0.324$), karaciğer metastaz lokalizasyonu ($p=0.456$), karaciğer metastaz sayısı ($p=0.843$), işlem öncesi CEA ve CA 19-9 yüksekliği ($p=0.300$ ve $p=0.956$) arasında metastaz sonrası progresyonsuz sağkalım farkı izlenmedi.

Y90 ile tedavi edilen hastalarda primer tümörün lokalizasyonu ($p=0.840$), senkron/metakron metastaz olma durumu ($p=0.324$), karaciğer metastaz lokalizasyonu ($p=0.456$), karaciğer metastaz sayısı ($p=0.843$), işlem öncesi CEA ve CA 19-9 yüksekliği ($p=0.300$ ve $p=0.956$) arasında metastaz sonrası genel sağkalım farkı izlenmedi.

Y90 grubunda işlem sonrasında hastaların %17'ü (n=7) 1 basamak, %14,6'ü (n=6) 2 basamak ve %9,8'i (n=4) 3 basamak tedavi almıştı. Y90 hastalarının %58,5'i ise işlem sonrasında tedavi alamamış idi.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser (KRK) dünyada en sık tanı alan ikinci kanser olup her yıl 1,2 milyondan fazla yeni olgu saptanmaktadır [1]. KRK kansere bağılı ölümlerin en sık üçüncü nedeni olup yüksek mortaliteye sahiptir [2]. Seyri boyunca en sık karaciğere metastaz yapmaktadır, aynı zamanda rekürrens de en sık karaciğerde ortaya çıkmaktadır [3]. Hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur, metastatik olmayan hastaların %50'sinde ise hastalığın seyri sırasında karaciğer metastazı gelişmektedir [4, 5]. Uzak metastaz sonrasında 5 yıllık sağ kalım %11,7 olarak bildirilmiştir [2, 6].

Hem metastazı bulunmayan olgularda hem de hmKRRK'da uygun hastalarda cerrahi küratiftir [17, 18]. Bununla birlikte metastaz anında hastaların sadece %20-25'i cerrahiye uygun bulunmaktadır [6]. Hem kemoterapi protokollerindeki gelişmeler hem de hedefe yönelik sitostatik ajanların kullanıma girmesiyle hmKRRK hastalarında tedaviye yanıt oranları artmıştır. Ancak halen kemoterapiye yanıtız, kemoterapi altında progresyon gösteren ya da rekürrens gelişen hastalar mevcuttur. Cerrahiye uygun olmayan bu olgularda karaciğere yönelik lokal-bölgesel tedavilere giderek artan şekilde ihtiyaç duyulmaktadır.

Radyoembolizasyon cerrahi adayı olmayan primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokal-bölgesel girişimsel tedavi yöntemidir. Bu yöntemde karaciğerin dual beslenmesinden faydalanılarak radyoaktif Y-90 yüklü partiküller tümör dokusunda vasküler yatağına bırakılır. Böylece hem tümör mikrovaskularizasyonu azaltılmış olur, hem de eksternal olarak uygulanamayacak radyoaktivite düzeyine lokal olarak, sistemik yan etkiler en aza indirilerek erişilmiş olunur [40, 42].

Bu çalışmada kemoterapiye dirençli olan ve cerrahi uygulanamayan hmKRRK olgularında Y-90 ile radyoembolizasyonun etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Tüm RE işlemleri ileri evre hastalıkta kurtarma tedavisi olarak uygulanmış olup tüm hastalar işlem öncesinde ortanca 2 basamak (1-5) kemoterapi almışlardı. İşlem öncesi dönemde hastaların %16,3'üne TAKE, %14'üne ise RFA uygulanmıştı.

Çalışmamızda RE yapılan hastalarda çok sınırlı sayıda (%14) yan etki gelişti. İntraoperatif komplikasyonlar postoperatif dönemde karaciğer dokusunda kalıcı hasara ya da tedavi sürecinde gecikmeye yol açmadı. Postoperatif komplikasyon gelişen dört hasta da hospitalizasyonları sonrasında takiplerinde kaybedildi. Çalışmamızdaki düşük komplikasyon oranı literatür ile benzer çoklu kemoterapi almış bu hastalarda RE'un düşük toksisite ile güvenli bir şekilde uygulanabileceğini göstermiştir [42, 46-48, 57, 93,99-100].

Çalışmaya alınan hastalardan altı tanesi kontrol görüntülemeleri öncesinde hastane dışında öldü. Bu durum literatürdeki genel sağ kalım sonuçları ile karşılaştırıldığında beklenmeyen bir bulguydu. Hasta seçimlerindeki hatalar (kan değerlerinin işleme yakın zamanda elde edilmemiş olması, MAA infüzyonu- işlem arasında uzamış süreç, artmış hepatik/ ekstrahepatik tümör yükü, komorbiditeler) ya da öngörülemeyen tedavi ile ilişkisi bulunmayan sorunlar bu hastaların sağ kalımındaki belirgin düşüklüğü açıklayabilir. Progresyon analizinde bu hastalar ölüm sebepleri net olarak bilinmediği için progresyon kabul edilmiştir.

RE tedavisinin önemli amaçlarından biri de hastanın cerrahiye uygun hale getirilmesi ve böylelikle sağ kalımının arttırılmasıdır. Literatürde RE ile cerrahi rezektibilitenin arttırıldığı gösterilmiştir [48, 58, 97]. Çalışmamızda bir hasta (%2) tedavi sonrasında cerrahi için uygun hale gelmiş ve opere edilmiştir.

Hastalarının işlem sonrasında kemoterapilerine devam etmelerine rağmen, RE'nin son dönemde uygulanması nedeniyle, işlem sonrasında bu hastaların %17'si (n=7) 1 basamak, %14,6'sı (n=6) 2 basamak ve %9,8'i (n=4) 3 basamak tedavi alabilmişti. Hastalarının %58,5'i ise işlem sonrasında tedavi alamamış idi. Bununla birlikte, çalışmamızda metastaz sonrası ortanca sağ kalım süresi 32,8 ay bulundu.

Çalışmamızda işlem sonrası ortanca genel sağ kalım süresi 12,8 ay bulundu. Literatürde işlem sonrası sağ kalım değerleri 6,2- 14,5 ay arasında değişmektedir [2, 46-49, 98-101] Aynı zamanda işlem yapıların hastaların %83,7'sinde işlem

öncesinde bevacizumab içeren, %21'inde ise setuksimab içeren kemoterapi verilmiştir. Literatürde biyolojik ajan kullanan hastalarda işlem sonrası sağ kalımın olumsuz etkilendiği belirtilmektedir [2]. Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun biyolojik ajan kullanmış olmasına rağmen sağ kalım 12,8 ay bulunmuştur. Radyoembolizasyonun daha erken dönemde, biyolojik ajanlar öncesinde ya da daha az verildiği bir dönemde uygulanması daha iyi işlem sonrası sağ kalım değerlerine ulaşılmasını sağlayacaktır.

Çalışmamızda ortanca progresyona kadar geçen süre 2,8 ay (1 – 17.5 ay) hesaplandı. Bu değer literatür ile karşılaştırıldığında hafif düşüktü (2,8-9,3 ay) [47, 48, 101]. Altı hasta kontrol görüntüleme öncesinde kaybedilmişti ve ölüm nedenleri net bilinmediği için progresyon kabul edilmişti. Bu hastalar dışarıda bırakıldığında progresyona kadar geçen süre 4,22 aya ulaşmaktaydı. Bunun yanı sıra hastaların RE tedavisi son dönemde alıyor olmaları, hastaların büyük çoğunluğunun işlem sonrasında ek kemoterapi alamamış olması, eşlik eden komorbiditeleri ve ekstrahepatik tümör yükü de bu düşüklüğü açıklayabilmektedir.

Lokal progresyon değerlendirmesinde 3.ay görüntülemelerinde hastaların %60'ında klinik fayda sağlandığı görüldü. 13 hastada (%40) 3. ayda lokal progresyon gelişmişti. Bununla birlikte sistemik progresyonda 3. ayda klinik fayda hastaların sadece %33'ünde sağlanabildi. İşlem hastalarındaki ekstralobar ya da ekstrahepatik progresyon bu sayıların ortaya çıkmasında önemli bir etkendi. Bunun yanı sıra, işlem öncesi ve sonrası görüntüler karşılaştırılırken kullandığımız işlem öncesindeki görüntülemelerin gerçek işlem tarihinden çok daha önceki bir tarihte elde olması nedeniyle, işlem öncesindeki gerçek durumu yansıtmıyor olma olasılığı da yüksek olup göz önünde bulundurulmalıdır.

Yapılan birçok çalışmada sağ kalımın ekstrahepatik yükü, işlem öncesi biyolojik ajan alınımı, kemoterapi basamak sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [2, 42, 99-101]. Bununla birlikte verilerimizin analizinde sağ kalımın herhangi bir parametre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. Dahil edilen hasta sayısının azlığı, hastaların büyük kısmının diğer merkezlerden hastanemize refere ediliyor olması, hastane veritabanının yetersizliği ve hasta bilgilerine ulaşmadaki zorluklar bu durumu açıklayabilir.

Çok merkezli faz 2 çalışmalarında Cosimelli ve arkadaşları [48] kemoterapi altında progresyon gösteren, cerrahiye uygun olmayan 50 hastada radyoembolizasyonun etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu prospektif çalışmaya dahil edilen hastaların %60'ı dörtten fazla kemoterapi basamağı almış olup %72'si senkron metastaz ile başvurmuştur. Bu çalışmada median genel sağ kalımı 12,6 ay bildirilmiştir. Aynı çalışmada progresyona kadar geçen süre 3,2 ay bulunmuştur. Benzer özelliklere sahip 24 hasta ile yaptıkları çalışmada Martin ve arkadaşları [101] işlem sonrası genel sağ kalımı 8,9 ay, progresyona kadar geçen süreyi 3,9 ay bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar her iki çalışma ile de uyumludur.

Nace ve arkadaşlarının [49] yaptıkları tek merkezli çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde ileri evre, çoklu basamak kemoterapi almış, öncesinde karaciğere yönelik başka lokal-bölgesel tedaviler uygulanmış 51 metastatik kolorektal kanser hastasında Y90 ile radyoembolizasyon sonrasında tedaviye yanıt, sağ kalım ve toksisite değerlendirilmiştir. Bu çalışmada işlem sonrası sağ kalım 10,2 ay bulunmuş olup bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir. Bununla birlikte Nace ve arkadaşları hastalarında klinik fayda yüzdesini %77 hesaplanmıştır. Bu oran çalışmamızda %60 bulunmuş olup daha düşüktür. Her iki çalışmada da hastaların son dönemde radyoembolizasyona yönlendirildiği göz önüne alındığında bu düşüklüğün açıklanmasında tümör agresifliğinin yanı sıra alınan kemoterapi protokollerinin ve ekstrahepatik tümör yükünün de düşünülmesi gerekmektedir. Ayrıca işlem öncesi görüntülemelerin daha erken tarihli olması nedeniyle gerçek tümör yükünü yansıtmıyor olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Kalva ve arkadaşları [99] 45 metastatik kolorektal kanser hastasını dahil ettikleri çalışmalarında kemoterapi altında progresyon gösteren hastalarda Y90 ile radyoembolizasyonun etkinliğini araştırmışlardır. Çalışmadaki tüm takip görüntüleme PET ile yapılmıştır. Bu çalışmada iki hasta işlem sonrası ilk bir ay içerisinde tedaviden bağımsız olarak akut böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Bizim çalışmamızda da takip görüntüleme öncesinde kaybedilmiş altı adet hastamız olmakla birlikte bu hastalardaki ölüm nedeni net olarak bilinmediği için analizlerde bu hastalar progresyon olarak kabul edilmiştir. Kalva ve arkadaşları

çalışmalarında ortalama sağ kalımı 186 gün hesaplamış olup PET cevabının sağ kalım ile korele olduğunu öne sürmüşlerdir.

41 adet kemoterapi altında progresyon göstermiş olan metastatik kolorektal kanser hastasının Y90 ile radyoembolizasyon sonrası takiplerini analiz ettikleri çalışmalarında Cianni ve arkadaşları [47] median sağ kalımı 354 gün, progresyona kadar geçen süreyi ise 279 gün bulmuşlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar işlem sonrası sağ kalım ile uyumludur ancak progresyona kadar geçen süre çalışmamızda belirgin daha kısa bulunmuştur. Ölüm nedenlerini bilmediğimiz için progresyon kabul ettiğimiz hastalarımız bu düşüklüğü açıklayabilir. Ayrıca tümörün agresifliği, ekstrahepatik tümör yükleri, biyolojik ajan kullanımı, kemoterapi basamak sayısı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Daha geniş serilere bakıldığında 214 karaciğer metastatik kolorektal kanser hastasını içeren çalışmada Lewandowski ve arkadaşları [2] 12 yıllık vaka serilerini analiz etmiştir. Bu çalışmada işlem sonrası sağ kalım 10,6 ay, metastaz anından itibaren sağ kalım ise 34,6 ay hesaplanmış olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarla uyumludur. Bu çalışmada yazarlar özellikle biyolojik ajan kullanılmayan olgularda tanıdan radyoembolizasyona kadar geçen süre daha kısa olmakla birlikte hem metastaz sonrası hem de işlem sonrası sağ kalımın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun olduğunu bildirmişlerdir.

Benzer şekilde Saxena ve arkadaşlarının [100] çalışmasında, 2006-2013 tarihleri arasında resin mikroküreleri ile radyoembolizasyon yapılmış 302 adet cerrahiye uygun olmayan, kemoterapiye dirençli metastatik kolorektal kanser hastasında radyoembolizasyonun etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada işlem sonrası sağ kalım 10,5 ay bulunmuş olup artmış tümör yükü, işlem öncesi kemoterapi basamak sayısı ve işlem öncesi düşük hemoglobin değerleri olan olguların daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızla birebir aynı özellikte olmamakla birlikte; Bester ve arkadaşları [102] yaptıkları çalışmada kemoterapiye dirençli karaciğer metastazları bulunan kolorektal kanserli hastaların kurtarma tedavisinde RE ile standart destekleyici tedavinin sağ kalım üzerine olan etkisini karşılaştırmıştır. RE uygulanan 339 hasta çalışmaya dahil

edilmiş ve 351 hastalık bir kontrol grubu oluşturulmuştur. İşlem sonrası medyan sağ kalımda belirgin farklılık saptanmıştır (12 ay vs 6,3 ay, $p<0.001$) Seidensticker ve arkadaşları [103] da benzer bir çalışma yürütmüşlerdir. Bu çalışmada, RE ve standart destekleyici tedavi uygulanan 29 hasta, klinik performansı benzer ancak sadece destekleyici tedavi almış >500 hastalık bir kohort ile karşılaştırılmıştır. Eşleştirmeli karşılaştırma (matched pair comparison) yapılan bu çalışmada RE ile sağ kalımın arttığı (medyan, 8.3 vs. 3.5 ay, $p<0.001$) bulunmuştur. Her iki çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde ileri evre hastalarda radyoembolizasyonun etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu gösterilmiştir.

Y-90 ile radyoembolizasyonun sağ kalım üzerine etkinliğinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için gelecekte yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. RE'nin daha erken basamaklarda uygulanmasının etkinliği arttırdığı literatürdeki bazı yayınlarda gösterilmiştir. Çalışmamızda da çoklu ve biyolojik ajan içeren kemoterapi almış hastalarda bile düşük toksisite ile RE uygulanabilmiş ve 12,8 aylık bir sağ kalım sağlanmıştır. RE ile eş zamanlı sistemik kemoterapi uygulanmasının araştırıldığı faz 3 çalışmalarının sonuçları ışığında gelecekte tedavi basamaklarının sırası hasta bazında değiştirilebilir ve RE'nin daha erken basamaklarda uygulanabilmesini sağlayabilir [52, 104, 105].

Çalışmamızın retrospektif özellikte olması başta olmak üzere birçok kısıtlılığı bulunmaktadır. Hastane veritabanının yetersizliği, hastaların büyük kısmının hastane dışından bölümümüze refere edilen hastalardan oluşması ve buna bağlı hasta takibinde yaşanan sorunlar, çalışmaya alınan hasta sayısının belirgin derecede azalmasına yol açmıştır. Yine aynı sebeple bazı hastaların tanı anı verileri, patolojik bulguları ve işlem öncesi tedavi verilerine ulaşılamamıştır. Standardize bir takip görüntülemesi bulunmadığı için hastaların mevcut BT, MRG ve PET-BT'leri birlikte değerlendirilmiştir. Özellikle PET-BT ve kesitsel görüntüleme yöntemlerinin farklı yöntemlere dayalı olduğu göz önüne alındığında tedavi yanıtı değerlendirmesi kısıtlanmaktadır. Bunun önüne geçmek için her takip modalitesi kendi eşdeğeri ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolorektal kanserler önde gelen mortalite nedenlerinden olup en sık karaciğere metastaz yapmaktadır. Kolorektal kanserlerde cerrahi küratiftir ancak hastaların çok azı cerrahiye uygun bulunmaktadır. Kemoterapi rejimlerindeki gelişmelere rağmen hastalığın kontrolü sağlanamayabilmektedir. Radyoembolizasyon cerrahi adayı olmayan primer ya da metastatik karaciğer tümörlerinde uygulanan bir lokal-bölgesel girişimsel tedavi yöntemidir. Bu yöntemde çevre parankim hasarı oluşmadan tümör dokusuna lokal olarak yüksek doz radyasyon iletimi sağlanır. Multidisipliner bir yaklaşımla seçilmiş uygun hastalarda radyoembolizasyon ile hastalar küratif tedavilere uygun hale getirilebilir ve sağ kalım arttırılabilir. Çalışmamızdaki en önemli limitasyonları hastane veritabanının yetersizliği ile hastaların farklı merkezlerden referans edilmiş olması ve buna bağlı olarak hasta verilerine ulaşmadaki zorluk idi. Bu limitasyonların ortadan kalması halinde daha geniş hasta grubu ile yapılmış sağ kalım çalışmaları daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Radyoembolizasyonun daha erken basamaklarda ya da eş zamanlı kemoterapi ile birlikte kullanımının sağ kalıma olumlu etkisi az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca bu tedavinin sağ kalım üzerindeki etkisinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için gelecekte daha geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F., Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *Cancer* 2011; 61: 69-90.
2. Lewandowski RJ, Memon K., Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, Salzig K, Gates VL, Atassi B, Vouche M, Atassi R, Desai K, Hohlastos E, Sato K, Habib A, Kircher S, Newman SB, Nimeiri H, Benson AB, Salem R. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(10): 1861-1869.
3. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim JW, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013; 108: 9-13.
4. Kemeny N, Kemeny M., Lawrence T. Liver metastases. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Lichter A, editors. *Clinical oncology*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier Clinical Oncology 2004: 1141–1178.
5. Manfredi S, Bouvier AM., Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006; 93(9): 1115-1122.
6. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastasis. *Br J Surg* 1999; 86: 158-169.
7. www.kanser.gov.tr, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanser İnsidansı, Erişim tarihi: 01.11.2014
8. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo Cancela M, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Faulds Wood L, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green

J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Mádai S, Marinho J, Maučec Zakotnik J, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtiu L, Peris Tuser M, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmiegel W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer staging and diagnosis: overview and introduction to full supplement publication. *Endoscopy* 2013; 45(1): 51-59.

9. Majumdar SR, Fletcher R., Evans AT, How does colorectal cancer present? Symptoms, duration and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(10): 3039.
10. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population based case control study. *Br J Cancer* 2005; 93(4): 399-405.
11. Van Gelder RE, Nio CY, Florie J, Bartelsman JF, Snel P, De Jager SW, Van Deventer SJ, Laméris JS, Bossuyt PM, Stoker J. Computer tomographic colonography compared with colonoscopy in patients with increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127(1): 41-48.
12. Bielen D, Thomeer M., Vanbecke voort D, Kiss G, Maes F, Marchal G, Rutgeerts P. Dry preparation for virtual CT colonography with fecal tagging using water-soluble contrast medium: initial results. *Eur Radiol* 2003; 13(3): 453-458.
13. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, Hammarström SS, Hafström L. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(11): 1538-1544.

14. Astler VB, Collier F, The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139(6): 846.
15. Edge SB, Compton CC, The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging annual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474.
16. www.cancerstaging.org, Erişim tarihi: 01.11.2014.
17. Xing M, Koooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver--an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014; 110(2): 182-196.
18. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti, MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(10):1261-1268.
19. Elias D, Ouellet J, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 567-574.
20. Wei AC, Graig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2010; 13(5): 668-676.
21. Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78(3-4): 237-248.
22. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.

23. Mahnken AH, Pereira P, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastasis. *Radiology* 2013; 266: 407-430.
24. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Taberero J, Wasan H, Poston G; European Colorectal Metastases Treatment Group. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037-2045.
25. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14(12): 1208-1215.
26. Lucke B, Breedis C, Woo ZP, Berwick L, Nowell P. Differential growth of bloodborne metastatic tumors in liver and lung (experiments with rabbit V-2 carcinoma). *Am J Pathol* 1951; 27:729-730.
27. Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery*, 1974; 75: 589-596.
28. Clark ME, Smith R., Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 2014. 5(5): p. 374-387.
29. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Kingham TP. A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(13): 4278-4283.

30. Leung U, Kuk D, D'Angelica MI, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y. Long-term outcomes following microwave ablation for liver malignancies. *Br J Surg* 2014; Oct 9. [Epub ahead of print].
31. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1836-1840.
32. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein F, Quenet F, Viret F, Jacob JH, Boige V, Elias D, Delperro JR, Luboinski M; gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: A trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4881-4887.
33. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. Surgical downstaging and neoadjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: A multiinstitutional study. *HPB(Oxford)* 2010; 12: 31-36.
34. Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovik P, Derner M, Padr R, Rocek M, Scupchenko A, Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: Results of multiinstitutional study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 192-198.
35. Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi, G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, Giovanis P. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II study. *In vivo* 2007; 21: 1085-1092.
36. Aliberti C, Fiorentini G, Muzzio PC, Pomerri F, Tilli M, Dallara S, Benea G. Trans-arterial chemoembolization of metastatic colorectal carcinoma to the liver adopting DC Bead®, drug-eluting bead loaded with irinotecan: results of a phase II clinical study. *Anticancer Res* 2011; 31(12): 4581-4587.
37. Martin RC 2nd, Scoggins C, Tomalty D, Schreeder M, Metzger T, Tatum C, Sharma V. Irinotecan drug-eluting beads in the treatment of chemo-naïve

- unresectable colorectal liver metastasis with concomitant systemic fluorouracil and oxaliplatin: Results of pharmacokinetics and phase I trial. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1531-1538.
38. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intraarterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: Final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012; 32: 1387-1395.
 39. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109-122.
 40. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008; 28(1): 101-117.
 41. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, Turner SS, Rotman M. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: Results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 117-123.
 42. Sato KT, Lewandowski R., Mulcahy MF, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, Nemcek AA Jr, Barakat O, Benson A 3rd, Mandal R, Talamonti M, Wong CY, Miller FH, Newman SB, Shaw JM, Thurston KG, Omary RA, Salem R. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres- safety, efficacy, and survival. *Radiology* 2008; 247(2): 507-515.
 43. 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(10): 1637-1644.
 44. Lewandowski RJ, Thurston KG., Goin JE, Wong CY, Gates VL, Van Buskirk M, Geschwind JF, Salem R. 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment

- at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(12): 1641-1651.
45. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE Jr, Loehr SP, Overton C, Meranze S, Niedzwiecki J, Sailer S. Resin Y90-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(2): 412-425.
 46. Jakobs TF, Hoffmann R., Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, Murthy R, Helmberger TK, Reiser MF. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19(8): 1187-1195.
 47. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, Dornbusch T, Cortesi E. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32(6): 1179-1186.
 48. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, Mancini R, Sperduti I, Pizzi G, Diodoro MG, Perrone M, Giampalma E, Angelelli B, Fiore F, Lastoria S, Bacchetti S, Gasperini D, Geatti O, Izzo F; Italian Society of Locoregional Therapies in Oncology (SITILO). Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2010; 103(3): 324-331.
 49. Nace GW, Steel JL., Amesur N, Zajko A, Nastasi BE, Joyce J, Sheetz M, Gamblin TC. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a single institution experience. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 571261.
 50. Bester L, Meteling B, Pocock N, Saxena A, Chua TC, Morris DL. Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: an effective treatment modality for unresectable liver metastases. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57(1): 72-80.
 51. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, GebSKI V. 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.
52. van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B. 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.
53. Hong K, McBride J, Georgiades CS, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR, Geschwind JF. Salvage therapy for liver dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: Comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium 90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 360-367.
54. Murcia Duréndez MJ, Frutos Esteban L, Luján J, Frutos MD, Valero G, Navarro Fernández JL, Mohamed Salem L, Ruiz Merino G, Claver Valderas MA. The value of 18F-FDG PET/CT for assessing the response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(1): 91-97.
55. <http://www.bartleby.com/107/> Erişim tarihi: 01.11.2014.
56. Murthy R, Nunez R, Szklaruk F, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Wallace MJ, Cohen A, Coldwell DM, Kennedy AS, Hicks ME. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics* 2005; 25: S41–S55.
57. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G, Helmberger T, Jakobs TF. Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(3): 613-622.
58. Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I, Liberale G, Delatte P, Larsimont D, Hendlisz A. Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Clin Nucl Med* 2008; 33(10): 697-699.
59. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A 3rd, Espat J, Bilbao JI, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. 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.
60. Brown DB. Hepatic artery dissection in a patient on bevacizumab resulting in pseudoaneurysm formation. *Semin Intervent Radiol* 2011; 28(2): 142-146.
 61. Ahmadzadehfar H, Sabet A., Meyer C, Habibi E, Biersack HJ, Ezziddin S. The importance of Tc-MAA SPECT/CT for therapy planning of radioembolization in a patient treated with bevacizumab. *Clin Nucl Med* 2012; 37(11): 1129-1130.
 62. Salem R, Lewandowski RJ, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud M, Courtney A. 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(4): 335-345.
 63. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90-Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. I. Technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(8): 1251-1278.
 64. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.
 65. Peynircioğlu B, Cil B, Bozkurt F, Aydemir E, Uğur O, Balkanci F., Radioembolization for the treatment of unresectable liver cancer: initial experience at a single center. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16(1): 70-78.
 66. 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(3): 293-298.
 67. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. II. Special topics. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17(9): 1425-1439.

68. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
69. Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, Reig M, Bianchi L, Llovet JM, Bruix J. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009; 115(3): 616-623.
70. Zhao B, Schwartz LH., Larson SM., Imaging surrogates of tumor response to therapy: anatomic and functional biomarkers. *J Nucl Med* 2009; 50(2): 239-249.
71. Bruix J, Sherman M., Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35(3): 421–430.
72. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. 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(13): 1753–1759.
73. Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC, Miller FH. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with Yttrium-90 radioembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 768-775.
74. Wolchok JD, Hoos A, O’Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23): 7412–7420.
75. Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30(1): 52-60.

76. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauléon E, Pracht M, Perrin C, Le Roux C, Raoul JL. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118(1): 147-156.
77. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, Nakahara T, Naeshiro N, Tanaka M, Honda Y, Miyaki D, Nagaoki Y, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Chayama K. Evaluation of the mRECIST and α -fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced-hepatocellular-carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology* 2012; 83(4): 192–200.
78. Shim JH, Lee HC, Kim SO, Shin YM, Kim KM, Lim YS, Suh DJ. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262(2): 708–718.
79. Yeo DM, Choi JI, Lee YJ, Park MY, Chun HJ, Lee HG. Comparison of RECIST, mRECIST, and Choi criteria for early response evaluation of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization using drug-eluting beads. *J Comput Assist Tomogr* 2014; 38(3): 391-397.
80. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, Huang J, Jin J, Mulcahy MF, Salem R. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis and PET. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 776-785.
81. Chun YS, Vauthey J, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302(21): 2338-2344.
82. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, Zimmitti G, Curley SA, Charnsangavej C, Aloia TA, Vauthey JN. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4566-4572
83. Shindoh J, Chun YS, Loyer EM, Vauthey JN. Non-size-based response criteria to preoperative chemotherapy in patients with colorectal liver

- metastases: the morphologic response criteria. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2013; 9(2): 198-202.
84. Tochetto SM, Rezai P, Rezvani M, Nikolaidis P, Berggruen S, Atassi B, Salem R, Yaghmai V. Does multidetector CT attenuation change in colon cancer liver metastases treated with 90Y help predict metabolic activity at FDG PET? *Radiology* 2010; 255(1): 164-172.
 85. Tochetto SM, Töre HG, Chalian H, Yaghmai V. Colorectal liver metastasis after 90Y radioembolization therapy: pilot study of change in MDCT attenuation as a surrogate marker for future FDG PET response. *Am J Roentgenol* 2012; 198(5): 1093-1099.
 86. Wong CY, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating 90Y-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F]FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(6): 815-820.
 87. Szyszko T, Al-Nahhas A, Canelo R, Habib N, Jiao L, Wasan H, Pagou M, Tait P. Assessment of response to treatment of unresectable liver tumours with 90Y microspheres: value of FDG PET versus computed tomography. *Nucl Med Commun* 2007; 28(1): 15-20.
 88. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, Hatice G, Habib N, Barwick T. The role of early 18F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after 90-Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(9): 1391-1399.
 89. Avallone A, Aloj L, Caracò C, Delrio P, Pecori B, Tatangelo F, Scott N, Casaretti R, Di Gennaro F, Montano M, Silvestro L, Budillon A, Lastoria S. Early FDG PET response assessment of preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: correlation with long-term outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(12): 1848-1857.
 90. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprttka PM, Heinemann V, Jakobs TF, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT

- of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med* 2013; 54(8): 1202-1208.
91. Sabet A, Meyer C, Aouf A, Sabet A, Ghamari S, Pieper CC, Mayer K, Biersack HJ, Ezziddin S. Early post-treatment FDG PET predicts survival after ⁹⁰Y microsphere radioembolization in liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; Oct 29. [Epub ahead of print].
 92. Salem R, Lewandowski RJ., Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghmai V, Ibrahim SM, Senthilnathan S, Baker T, Gates VL, Atassi B, Newman S, Memon K, Chen R, Vogelzang RL, Nemcek AA, Resnick SA, Chrisman HB, Carr J, Omary RA, Abecassis M, Benson AB 3rd, Mulcahy MF. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140(2): 497-507.
 93. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, Omary RA, Salem R. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(9): 1121-1130.
 94. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, Gates VL, Ibrahim S, Mulcahy MF, Kulik L, Liu DM, Riaz A, Omary RA, Kennedy AS. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 2008; 31(5): 431-438.
 95. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, Garafalo M, Liu D, Coldwell D, Savin M, Jakobs T, Rose S, Warner R, Carter D, Sapareto S, Nag S, Gulec S, Calkins A, Gates VL, Salem R. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin ⁹⁰Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 74(5): 1494-1500.
 96. Mantravadi RV, Spigos D, Tan WS, Felix EL. Intra-arterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy. *Radiology* 1982; 142(3): 783-786.

97. Hoffmann RT, Jakobs TF, Kubisch CH, Stemmler HJ, Trumm C, Tatsch K, Helmberger TK, Reiser MF. Radiofrequency ablation after selective internal radiation therapy with Yttrium-90 microspheres in metastatic liver disease- Is it feasible? *Eur j Radiol* 2010; 74(1): 199-205.
98. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benzon III A, Salem R. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using Yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009; 115(9): 1849-1858.
99. Kalva SP, Rana RS, Liu R, Rachamreddy N, Dave B, Sharma A, Ganguli S, Rabito C, Kwak E, Blaszkowsky LS. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; Nov 4. [Epub ahead of print].
100. Saxena A, Meteling B, Kapoor J, Golani S, Morris DL, Bester L, Is Yttrium-90 Radioembolization a viable treatment option for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases? A large single-center experience of 302 patients. *Ann Surg Oncol* 2014; Oct 17 [Epub ahead of print].
101. Martin LK, Cucci A, Wei L, Rose J, Blazer M, Schmidt C, Khabiri H, Bloomston M, Bekaii-Saab T. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11(3): 195-199.
102. Bester L, Meteling B, Pocock N, Pavlakis N, Chua TC, Saxena A, Morris DL. 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(1): 96-105.
103. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, Seidensticker M, Mohnike K, Fahlke J, Kettner E, Hildebrandt B, Dudeck O, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Matched-Pair Comparison of Radioembolization Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Chemotherapy Refractory Liver-Dominant Colorectal Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5): 1066-1073.

104. Chua TC, Bester L, Saxena A, Morris DL. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 865-873.
105. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, Berry DP, Blanshard K, Price D, Bower G, Shannon JA, Gibbs P, Steward WP, Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using Yttrium-90 microspheres with concomittant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(9): 1099-1106.

EKLER

Ek 1: Yttrium-90 radyoembolizasyon hasta takip formu

Adı-soyadı:

Dosya no:

Cinsiyet-yaş:

Adres:

Telefon 1:

Telefon 2:

Primer hastalık:

Primer hastalık tanı tarihi:

Karaciğer metastazı tanı tarihi:

Gönderen bölüm- doktor:

RE doktor:

MAA lokasyonu:

MAA infüzyon tarihi:

Varyasyon:

Embolizasyon:

İşlem tarihi:

Karaciğer hacmi: Sağ lob: Sol lob: Total hacim:

Kullanılan Y-90 miktarı:

İşlem sırasında komplikasyon: kanama: Tromboz:

Ağrı:

Hospitalizasyon süresi:

İşlem sonrasında komplikasyon: Gastroduodenal ülser: kolesistit:

Radyasyon hepatiti:

karaciğer yetmezliği:

Radyasyon pnömonisi:

Ek hastalıklar:

Radyoembolizasyon öncesi aldığı tedaviler ve süreleri

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Hasta takip tabloları

1. KCFT değerleri ve tümör belirteçleri, Okuda ve Child sınıflamaları

	Pre-op	1.ay	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay
ALT								
AST								
GGT								
ALP								
T.BİL								
D.BİL								
ALB								
AFP								
CEA								
CA125								
CA 15.5								
Okuda								
Child- Pugh								

2. Kesitsel görüntülemeler

Preop:

BT:

MRG:

PET/BT:

1.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

3.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

6.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

9.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

12.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

15.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

18.ay:

BT:

MRG:

PET/BT:

3. Eksitus ise:

- a. Eksitus tarihi:
- b. Nedeni: