

Bölüm 10

PRİMER VE METASTATİK KARACİĞER TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİNDE TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON (TARE)

İsa Burak GÜNEY¹
Hüseyin Tuğsan Ballı

GİRİŞ

⁹⁰Yttrium(⁹⁰Y) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteryel radyoembolizasyon (TARE), rezeksiyon şansı bulunmayan primer veya metastatik karaciğer malignitelerinin yönetim paradigmasına girmiş ve kullanımı hergeçen gün yaygınlaşan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyasyon tedavi şekli olan brakiterapinin intra-arteryel formu olarak yorumlanabilir. Teknik aslında ilk olarak 1960' larda geliştirilmiştir(1). Uzun klinik çalışmalar sonrası 2000' li yıllarda inoperabl primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde önemli bir tedavi alternatifi olarak kabul görmeye başlamıştır. Karaciğer dışındaki kullanımı halen araştırılmakta olup şuan için yeterli veri bulunmamaktadır. Normal karaciğer parankiminin kan akımı %25 oranında hepatik arterden, %75 oranında portal venden sağlanırken, tümör neoangiogenezi hepatik arter üzerinden gerçekleştiği için karaciğer malignitelerinin kan akımı %90' nın üzerinde bir oranla hepatik arterden sağlanır(2-3). Dolayısıyla hepatik arterden verilen terapötik materyaller normal karaciğer parankiminden ziyade tümöre yönelirler. Bu nedenle TARE, direkt tümöre yönelik lokal tedavi imkanı sunan, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla çok daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre ulaştırılabildiği, normal karaciğer parankiminin korunduğu, toksisitesi düşük bir lokorejyonel tedavi yöntemidir.

Kullanılan parçacıkların çapları 40 ile 500 µm arasında değişen transarteryel embolizasyonda (TE) amaç hipoksi ve anoksiye bağlı hücre ölümünün gerçekleşmesi iken TARE' de kullanılan ve çapları 20 ile 60 µm arasında değişen mikrokürelerin minimal bir embolizan etkisi olmaktadır. Kan akımının devam etmesi radyasyonun öldürücü etkisini göstermesi için gereklidir. Bildiğimiz gibi radyasyon direkt etkisi ile DNA' da tek veya çift sarmal kırılmalara neden olabileceği gibi indirekt olarak hücre içerisinde serbest radikallerin birikimine, mitokond-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi, isaburak@gmail.com

daha az toksik olup hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur(46-47).TARE gün geçtikçe karaciğer malignitelerinin tedavisinde daha erken dönemde düşünölmeye başlanmakta ve global olarak uygulayan merkez ve uygulama sayısı her geçen gün artış göstermektedir. Bununla birlikte hala klinik olarak daha pratik bir dozimetri tekniğine, sağ kalım üzerindeki etkisinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Ariel, I. M., & Pack, G. T. (1967). Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer*, 20(5), 793-804.
- Kennedy, A., Nag, S., Salem, R., et al (2007). Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*, 68(1), 13-23.
- Merkel, C., Montagnese, S., & Amodio, P. (2012). Functional anatomy of liver circulation. *Functional Molecular Imaging in Hepatology. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers*, 3-13.
- Huang, P., Feng, L., Oldham, E. A., et al (2000). Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature*, 407(6802), 390.
- Sirtex Medical. Package Insert for SIR-Spheres ® microspheres (Yttrium-90 microspheres). <http://www.sirtex.com>; <http://sirtex.com/files/US20Package20Insert1.pdf>.
- MDS Nordion. Package Insert for TheraSphereYttrium-90 glass microspheres. www.nordion.com ; <http://www.nordion.com/therasphere/physicians-package-insert/package-insert-us.pdf>.
- Gulec, S. A., & Siegel, J. A. (2007). Posttherapy radiation safety considerations in radio-microsphere treatment with 90Y-microspheres. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(12), 2080-2086.
- Rode, A., Bancel, B., Douek, P., et al (2001). Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *Journal of computer assisted tomography*, 25(3), 327-336.
- Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol* 2010; 76: 348-58.
- Gulec, S. A., & Fong, Y. (2007). Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Archives of Surgery*, 142(7), 675-682.
- Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T et al (1999) Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999178(4):282-7
- Arulampalam TH, Francis DL, Visvikis D, et al (2004) FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 30(3):286-9130.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al (2005) Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 237(1):123-3131.
- Bienert M, McCook B, Carr BI et al (2005) 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32(7):778-8732.

- Wong CY, Salem R, Qing F et al (2004) Metabolic response after intraarterial ^{90}Y -glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 45(11):1892–7
- Liu DM, Salem R, Bui JT et al (2005) Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 16:911–935
- Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, et al (2010) The significance of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for ^{90}Y -microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 51(8):1206–1212
- Ho, S., Lau, W. Y., Leung, T. W., et al (1997). Tumour-to-normal uptake ratio of ^{90}Y microspheres in hepatic cancer assessed with $^{99\text{Tc}}$ m macroaggregated albumin. *The British journal of radiology*, 70(836), 823-828.
- Salem, R., & Thurston, K. G. (2006). Radioembolization with ^{90}Y trium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *Journal of vascular and interventional radiology*, 17(8), 1251-1278.
- Burton MA, Gray BN, Jones C, Coletti A (1989) Intraoperative dosimetry of ^{90}Y in liver tissue. *Int J Rad Appl Instrum B* 16(5):495–498
- Burton MA, Gray BN, Klemp PF, et al (1989) Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25(10):1487–1491
- Burton MA, Gray BN, Kelleher DK, et al (1990) Selective internal radiation therapy: validation of intraoperative dosimetry. *Radiology* 175(1):253–255
- Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, et al (1989) Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 42(3):192–196
- Ho S, Lau WY, Leung TW, C et al (1996) Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med* 23(8):947–952.
- Ho S, Lau WY, Leung TW, et al (1997) Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 24(3):293–298
- Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, et al (2007) Safety and efficacy of ^{90}Y -microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: the tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *J Transl Med* 5:15
- Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M (2006) Dosimetric techniques in ^{90}Y -microsphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med* 47(7):1209–11
- Riaz, A., Lewandowski, R. J., Kulik, L. M., et al (2009). Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 20(9), 1121-1130.
- Salem, R., Parikh, P., Atassi, B., et al (2008). Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *American journal of clinical oncology*, 31(5), 431-438.
- Young J.Y., Rhee T.K., Atassi B., et al: Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: pp. 1375-1382
- Sangro B., Gil-Alzugaray B., Rodriguez J., et al: Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008; 112: pp. 1538-1546

- Kennedy A.S., McNeillie P., Dezarn W.A., et al: Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
- Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, et al (2007) Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 102(6):1216–1220
- Fabbri C, Sarti G, Cremonesi M, et al (2009) Quantitative analysis of 90Y bremsstrahlung SPECT-CT images for application to 3D patient-specific dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm* 24(1):145–154
- Ford KW (1955) Predicted 0+ level in 40Zr90. *Phys Rev* 98:1516–1517
- Lhommel R, Goffette P, Van den Eynde M, et al (2009) Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(10):1696
- Gupta A, Gill A, Shrikanthan S, et al (2012) Nontargeted Y-90 microsphere radioembolization to duodenum visualized on Y-90 PET/CT and bremsstrahlung SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 37:98–99
- Kao YH, Tan EH, Ng CE, et al (2011) Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med* 36(12):186–187
- Kao YH, Tan AEH, Burgmans MC, et al (2012) Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med* 53(4):559–566
- D'Arienzo M, Chiamida P, Chiacchiararelli L, et al (2012) 90Y PET based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun* 33(6):633–640
- Lhommel R, van Elmbt L, Goffette P, et al (2010) Feasibility of 90 Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(9):1654–1662
- Miller AB et al (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47(1):207–214
- Therasse P et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2(3):205–216
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2), 228-247.
- Lencioni, R., & Llovet, J. M. (2010, February). Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. In *Seminars in liver disease* (Vol. 30, No. 01, pp. 052-060). © Thieme Medical Publishers.
- Salem, R., Lewandowski, R. J., Kulik, et al (2011). Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 140(2), 497-507.
- Lewandowski, R. J., Kulik, L. M., Riaz, A., et al (2009). A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *American journal of transplantation*, 9(8), 1920-1928.