

Bölüm 20

KARACİĞER METASTAZINDA TARE TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM

Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN¹

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK) tüm kanser türleri arasında dünya çapında 3. sıklıkta yer alırken, en sık mortaliteye neden olan 2. kanser türüdür⁽¹⁾. KRK tanılı hastaların %25'inde hastalığın tanısı anında karaciğer metastazı izlenmektedir. Hastaların %50-60'ında ise 5 yıl içerisinde karaciğer metastazı gelişmektedir⁽²⁾. Karaciğer metastazı olan hastalarda tedavisiz beklenen toplam sağkalım 6-12 ay iken hastalığın, tek küratif tedavi şansı cerrahidir⁽³⁾. Metastazektominin karaciğer metastazlı hastalarda %30-40 oranında 5 yıllık sağkalım ile küratif olabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁾. Ancak hastaların sadece %25'i cerrahiye uygundur⁽⁵⁾. Rezeksiyona uygun olmayan metastazlarda sistemik kemoterapötik ajanlar ile hastayı rezeksiyon için uygun hale getirmek hedeflenir. Neoadjuvan tedavi uygulanan hastaların yarısından çoğu tedaviye yanıt verir ve tedavinin tümör rezektabilitesine %10-30 katkı sağladığı gösterilmiştir⁽⁶⁾. Ancak cerrahinin mümkün olamadığı ekstrahepatik yayılım varlığında veya karaciğer rezervinin kötü olması gibi durumlarda alternatif lokal ablatif veya sistemik tedavi seçenekleri denmektedir. Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) primer tümörler kadar metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. TARE radyoaktif özelliği ile etkin, selektif uygulanması ile güvenli bir tedavi olup son yıllarda kullanımı çok çeşitli endikasyonlarda giderek yaygınlaşmıştır.

Karaciğer normalde portal dolaşımdan kanlanırken, hepatik metastazların hepatik arterden kanlanması, hedefe yönelik intraarteriyel tedavi şansını doğurmaktadır⁽⁷⁾. Bu uygulamalarda eksternal radyoterapi ve sistemik kemoterapötik ajanlara kıyasla hedef tümöral dokuya daha etkin tedavi dozlarının uygulanması mümkün olmaktadır. Kemoterapiye dirençli refrakter hastalıkta ve karaciğer dominant hastalığı olan seçilmiş vakalarda TARE uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir⁽⁸⁾.

TARE TEDAVİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

En sık kullanılan ajan yttrium-90 (Y-90) ile işaretli mikrokürelerdir. Y-90 yüksek enerjili (ortalama 0,9367 MeV) bir saf beta yayıcı radyonüklid olup fiziksel yarı ömrü 64,2 saat, yumuşak dokuda ilerleme mesafesi ortalama 2,5 mm'dir⁽⁹⁾. Mikroküreler cam ya da reçine yapıda olmak üzere iki formda bulunur ve yapılarına göre farklı özelliklere sahiptirler. Arteriyel yoldan verilen mikroküreler boyutlarının tümör kapillerinin üzerinde olması sayesinde vasküler tümör yatağında tutularak venöz dolaşıma geçmezler. Tedavinin esas etkisi verilen radyonüklidin tümör alanında tutularak internal olarak dokuya radyasyon vermesi üzerine kurulu iken az da olsa mikrokürelerin embolik etkileri söz konusudur. Reçine mikrokürelerin çapı 20-60 µm, cam mikrokürelerin boyutları 20-30 µm'dir. Cam mikroküreler aynı tedavi dozunda sayıca daha az olmakla beraber bir küre başına

¹ Öğr. Gör. Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, nazlipinarkarahansen@gmail.com

tırdığı ve bazı hastalarda cerrahi şansına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Radyoembolizasyonun metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde güvenilirliği kanıtlanmış ve yan etkilerinin tolere edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir.

Selektif olarak segment düzeyinde yapılan tedavi uygulamalarında verilen dozların standart değerlerin çok üzerine çıkabildiği bilinmektedir. Cerrahiye benzer şekilde küratif etki oluşturmalarının amaçlandığı güncel uygulamalar umut vaat etmektedir.

Y-90 uygulamalarına güncel bir alternatif yeni olarak ticari kullanımı kabul görmüş olan Ho-166 mikroküreler ile özellikle karaciğer metastazları için elde edilen ilk klinik bulgular ilgi çekici görünmektedir. Klinik kullanımının yaygınlaşması açısından daha geniş hasta gruplarında çalışmalarının yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, TARE

KAYNAKÇA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;0:1-31.
- Culverwell AD, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Optimizing the role of FDG PET-CT for potentially operable metastatic colorectal cancer. *Abdom Imaging.* 2012;37:1021-1031.
- Konopke R, Roth J, Volk A, et al. Colorectal liver metastases: An update on palliative treatment options. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21:83-91.
- Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C, et al. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. *World J Clin Oncol.* 2017;8:190-202. Doi: 10.5306/wjco.v8.i3.190
- Pwint TP, Midgley R, Kerr DJ. Regional Hepatic Chemotherapies in the Treatment of Colorectal Cancer Metastases to the Liver. *Semin Oncol.* 2010;37:149-159. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.005
- Al Bandar MH, Kim N K. Current status and future perspectives on treatment of liver metastasis in colorectal cancer (Review). *Oncology Reports.* 2017;37:2553-2564.
- Bhangoo MS, Karnani DR, Hein PN, et al. Radioembolization with Yttrium-90 microspheres for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:469-478. Doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.056
- NCCN clinical practice guideline in oncology colon cancer version 1.2020 (2019). National comprehensive cancer network. (16/01/2020 tarihinde https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Westcott MA, Coldwell DM, Liu DM, et al. The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. *Adv Radiat Oncol.* 2016;1:351-364. Doi:10.1016/j.adro.2016.08.003
- Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-1278.
- Bouvry C, Palard X, Edeline J, et al. Transarterial Radioembolization (TARE) Agents beyond 90Y-Microspheres. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1435302. Doi:10.1155/2018/1435302
- Seevinck PR, van de Maat GH, De Wit TC, et al. Magnetic resonance imaging-based radiation-absorbed dose estimation of 166Ho microspheres in liver radioembolization. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2012;83:e437-e444. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.085
- Smits ML, Elschot M, van den Bosch MA, et al. In vivo dosimetry based on SPECT and MR imaging of 166Ho-microspheres for treatment of liver malignancies. *J Nucl Med.* 2013;54:2093-2100. Doi: 10.2967/jnumed.113.119768.
- Reinders MTM, Smits MLJ, van Roekel C, et al. Holmium-166 microsphere radioembolization of hepatic malignancies. *Semin Nucl Med.* 2019;49:237-243.
- BTG Package Insert TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres. (16/01/2020 tarihinde https://btgplc.com/BTG/media/TheraSphere-Documents/PDF/TheraSphere-Package-Insert_USA_Rev-14.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Sirtex Medical Limited, Australia. (16/01/2020 tarihinde http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/TRN-US0320for20 US1.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Dancey J, Sheperd F, Paul K, et al. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med.* 2000;41:1673-1681.
- Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393-1406.
- Wang DS, Louie JD, Sze DY. Intra-arterial therapies for metastatic colorectal cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:12-20. doi:10.1055/s-0033-1333649
- Kallini JR, Gabr A, Hickey R, et al. Indicators of lung shunt fraction determined by technetium-99 m macroaggregated albumin in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40:1213-1222.
- Allred JD, Niedbala J, Mikell JK, et al. The value of 99mTc-MAA SPECT/CT for lung shunt estimation in 90Y radioembolization: a phantom and patient study. *EJNMMI Res.* 2018;8:50. Doi: 10.1186/s13550-018-0402-8
- Bozkurt MF. Radyoembolizasyon: Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Yan Etkilerden Korunma. *Nucl Med Semin.* 2019;5:122-130.
- Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT ac-

- curately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012;53:255-263.
24. Meiers C, Taylor A, Geller B, et al. Safety and initial efficacy of radiation segmentectomy for the treatment of hepatic metastases. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9:311-315. Doi:10.21037/jgo.2017.11.02
25. Boas FE, Bodei L, Sofocleous CT. Radioembolization of colorectal liver metastases: indications, technique, and outcomes. *J Nucl Med.* 2017;58:104S-111S. Doi: 10.2967/jnumed.116.187229.
26. Gabr A, Polineni P, Mouli SK, et al. Neoadjuvant radiation lobectomy as an alternative to portal vein embolization in hepatocellular carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2019;49:197-203.
27. Abraham R, Lewandowski R, Gandhi RT, et al. What's new in Y-90? Technical and procedural innovations in Y-90 radioembolization including existing and investigational next-generation technologies. *Endovascular Today.* 2019;18:49-60.
28. Braat AJ, Huijbregts JE, Molenaar IQ, et al. Hepatic radioembolization as a bridge to liver surgery. *Front Oncol.* 2014;4:199. Doi:10.3389/fonc.2014.00199
29. Elschot, M., Nijsen, J.F.W., Lam, M.G.E.H. et al. 99mTc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with 166Ho-microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1965. Doi: 10.1007/s00259-014-2784-9
30. Prince JF, van Rooij R, Bol GH, et al. Safety of a scout dose preceding hepatic radioembolization with 166Ho microspheres. *J Nucl Med.* 2015;56:817-823. Doi: 10.2967/jnumed.115.155564
31. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRF-LOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) Plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:1723-1731.
32. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, et al. FOXFIRE Protocol Development Group and the NCRI Colorectal Clinical Study Group FOXFIRE protocol: an open-label, randomized, phase III trial of 5- fluorouracil, oxiplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2014;14:497.
33. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017;18:1159-1171. doi:10.1016/S1470-2045(17)30457-6
34. Petrelli F, Tomosello G, Borgonovo K, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3:211-219.
35. Gibbs P, Heinemann V, Sharma NK, et al. Effect of primary tumor side on survival outcomes in untreated patients with metastatic colorectal cancer when selective internal radiation therapy is added to chemotherapy: combined analysis of two randomized controlled studies. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17:e617-e629. Doi: 10.1016/j.clcc.2018.06.001.
36. van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004;88:78-85.
37. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al Randomised trial of SIR- Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1711-1720.
38. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1861-1869.
39. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:412-425.
40. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 96-105.
41. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27:1386-1422. Doi: 10.1093/annonc/mdw235.
42. Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable colorectal liver metastases: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0139940. Doi: 10.1371/journal.pone.0139940
43. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, et al. 90Y radioembolization of colorectal hepatic metastases using glass microspheres: safety and survival outcomes from a 531-patient multicenter study. *J Nucl Med.* 2016;57:665-671.
44. Chauhan N, Mulcahy MF, Salem R et al. TheraSphere yttrium-90 glass microspheres combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma of the liver: protocol for the EPOCH phase 3 randomized clinical trial. *JMIR Res Protoc.* 2019 17;8:e11545. Doi: 10.2196/11545 45: Smits ML, Nijsen JF, van den Bosch MA, et al. Holmium-166 radioembolisation in patients with unresectable, chemorefractory liver metastases (HEPAR trial): A phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1025-1034. Doi: 10.1016/S1470-2045(12)70334-0.
46. Prince JF, van den Bosch MAAJ, Nijsen JFW, et al. Efficacy of radioembolization with 166Ho-Microspheres in salvage patients with liver metastases: A phase 2 study. *J Nucl Med.* 2018;59:582-588. Doi: 10.2967/jnumed.117.197194

47. Alsultan AA, Smits MLJ, Barentsz MW, et al. The value of yttrium-90 PET/CT after hepatic radioembolization: a pictorial essay. *Clin Transl Imaging* 2019;7:303-312. Doi:10.1007/s40336-019-00335-2
48. Prince JF, Smits MLJ, Krijger GC, et al. Radiation emission from patients treated with holmium-166 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:1956-1963. Doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.003
49. Singh P, Anil G. Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us?. *Cancer Imaging.* 2013;13:645-657.
50. Gabr A, Kailini RJ, Salem R. (2017). Radioembolization of liver tumors. In William R. Jarnagin (Ed.), *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract and pancreas*, 2-volume set (6th ed., pp. 1417- 1425.e2). Philadelphia, PA: Elsevier.