

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA
RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Duygu KELEŞ

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Umman SANLIDİLEK**

**ANKARA
2014**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Duygu Keleş	Tarih: 05.../06/2014
Anabilim/Bilim Dalı : Radyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Umman Sanlıdilek	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: KOLOREKTAL KANSER KARACİĞER METASTAZLARINDA RADYOEMBOİLİZASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliğı / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Serdar Akyar

Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Umman Sanlıdilek

Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Ferhun Balkancı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezin hazırlanmasında ve asistanlık eğitimim süresince ilgi, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; tez danışmanım Prof. Dr. Umman Sanlıdilek'e,

Radyoloji eğitimime değerli katkılarından dolayı, Radyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Prof Dr. Serdar Akyar'a, Prof. Dr. İlhan Erden'e, Prof. Dr. Sadık Bilgiç'e, Prof. Dr. Gülden Şahin'e, Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya, Prof. Dr. Gül Ayşe Erden'e, Prof. Dr. Çetin Atasoy'a, Prof Dr. Suat Fitöz'e, Doç. Dr. Esra Özkavukçu Ünlü'ye, Doç. Dr. Nuray Ünsal Haliloğlu'na, Uz. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a, Uz. Dr. Evren Üstüner'e, Uz. Dr. Çağlar Uzun'a, Uz. Dr. Elif Peker'e, Uz. Dr. Adalet Elçin Yıldız'a, Uz. Dr. Sinan Genç'e,

Çalışma boyunca benden yardımını ve güler yüzünü esirgemeyen Uz. Dr. Ahmet Peker'e, Nükleer Tıp ABD Öğretim üyeleri Prof. Dr. Nuriye Özlem Küçük ve Uzm. Dr. Çiğdem Soydal'a,

Eğitimim süresince beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını esirgemeyen radyoloji teknisyen ve hemşirelerine,

Tüm eğitim ve öğrenim hayatımda her konuda desteğini benden esirgemeyen, bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan sevgili anneme ve babama,

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu KELEŞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi	2
2.2. Risk Faktörleri	2
2.2.1. Yaş	2
2.2.2. Adenomatöz Polip Öyküsü	3
2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Öyküsü	3
2.2.4. Ailede Kolorektal Kanser ya da Adenomatöz Polip Öyküsü	3
2.2.5. Genetik Risk	3
2.2.6. Beslenme Alışkanlığı	4
2.2.7. Çevresel Risk Faktörleri	5
2.2.8. Sigara Kullanımı	5
2.2.9. Alkol Tüketimi	5
2.3. Kolorektal Kanser Kliniği	6
2.3.1. Semptomlar	6
2.3.2. Laboratuvar	6
2.4. Tarama ve Erken Tanı	7
2.5. Patoloji	7
2.6. Evreleme	10
2.7. Tedavi	13
2.7.1. Cerrahi Tedavi.....	13
2.7.2. Kemoterapi ve Radyoterapi.....	14

2.7.3. Karaciğer Metastazlarına Yönelik Lokal-Bölgesel Tedaviler.....	14
2.7.3.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA).....	15
2.7.3.2. Transarteriyel Kemoembolizasyonu (TAKE)	15
2.7.3.3. Radyoembolizasyon	16
2.7.3.3.1. Terapi Planlaması	17
2.7.3.3.2. Doz Hesaplaması	21
2.7.3.3.3. Uygulama	22
2.7.3.3.4. Takip	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Bilgileri	26
3.2. Takip	27
3.3. Tedavi Yanıtı	27
3.4. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Radyoembolizasyon.....	29
4.2. Toksikite.....	29
4.3. Tedavi Yanıtı ve Sağ kalım	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR.....	40
ÖZET	41
SUMMARY.....	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
CEA	: Karsinoembriyjenik antijen
BSA	: Vücut yüzey alanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGRF	: Epidermal büyüme faktörü
FAP	: Familyal adenomatöz polipozis
18F-FDG	: 18F-florodeoksiglukoz
GBq	: Gigabecquerel
GGT	: Gama glutamil transferaz
GİST	: Gastrointestinal stromal tümör
Gy	: Gray
HNPCC	: Herediter non-polipozis kolorektal kanser
KRKM	: Kolorektal kanser karaciğer metastazı
MAA	: Makroagregat albumin
MKT	: Mikrodalga koagülasyon tedavisi
MR	: Manyetik rezonans
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar
PEI	: Perkütan etanol injeksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Progresif hastalık
PY	: Parsiyel yanıt
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFA	: Radyofrekans Ablasyon
SH	: Stabil hastalık
SIRT	: Selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
PEI	: Perkütan etanol injeksiyonu

TAE	: Transarteriyel embolizasyon
TAK	: Transarteriyel kemoterapi
TY	: Tam yanıt
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
^{99m}Tc	: Teknesyum-99m
⁹⁰Y	: Yttrium-90



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** Çölyak arteriyogram.....19
- Şekil 2.** (42) ⁹⁰Y tedavisi planlanan hastada planar sintigrafi. ^{99m}Tc işaretli MAA'nın karaciğerde ve akciğerde radyonüklid aktivitesi görülüyor. Gastrointestinal sistemde aktivite izlenmiyor.....21
- Şekil 3.** FDG-PET BT'de tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arası sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır31
- Şekil 4.** Karaciğer sağ ve sol lobda izlenen lezyonların radyoembolizasyon öncesi (a) ve sonrası (b) geç dönem BT görüntülerinde lezyonlarda belirgin küçülme görülüyor32
- Şekil 5.** Ekstrahepatik tutulumu olan ve olmayan gruplar arası sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır34
- Şekil 6.** Bilobar tutulumu olan ve olmayan gruplar arası sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır35

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Kolorektal kanserlerin histopatolojik WHO sınıflaması	9
Tablo 2. TNM ve Dukes Sınıflamaları	12
Tablo 3. ⁹⁰ Y Taşıyan İki Mikrosfer Formülünün Karşılaştırılması	17



1. GİRİŞ

Kolorektal kanser tüm dünyada kansere bağılı en sık ölüm nedenlerinden biridir. Kolorektal kanserli hastaların, hayat boyu, yaklaşık %60'ında karaciğer metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm nedeni hepatik tümör yayılımına bağılı gelişen karaciğer yetmezliğidir (1). Uygun olduğunda, izole hepatik metastazların standart tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Ancak hastaların yalnızca %10-15'i cerrahi rezeksiyon için uygun bulunmaktadır.

Son yıllarda kemoterapideki gelişmeler ve yeni biyolojik ajanların geliştirilmesi tedaviye yanıt oranlarını arttırmıştır. Daha çok sayıda hastada tümör yayılımında cerrahi rezeksiyona izin verilebilecek kadar gerileme görülmektedir. Ancak yine de metastatik hastaların geri kalan büyük çoğunluğu için karaciğerdeki metastatik hastalığı kontrol amacıyla ek lokal ya da bölgesel tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar; lokal ablatif tedaviler (radyofrekans ablasyon (RFA), mikrodalga koagülasyon tedavisi (MKT) veya perkütan etanol injeksiyonu (PEI), bölgesel (transarteriyel) teknikler (transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoterapi (TAK), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (RE) ve ekstrakorporeal enerji terapisinin bazı formları) şeklinde sıralanabilir.

Karaciğer tümörlerinin transarteriyel tedavisi, yaklaşık 30 yıldır tüm dünyada uygulanmaktadır. Karaciğer tümörlerinde, radyoembolizasyon olarak da bilinen, ⁹⁰Y mikrosfer ile tedavinin ilk klinik çalışmaları 1960'ların başlarında yapılmıştır (2) ve son yıllarda gittikçe artan oranda uygulanmaktadır. Bu çalışmada kolorektal kanser karaciğer metastazlarının tedavisinde ⁹⁰Y maddesinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden biridir (3). Kolorektal kanser tüm dünyada görülen en sık üçüncü kanser türüdür ve kanserden ölüm nedenleri arasında dördüncü sıradadır (4). Kadın ve erkek cinsiyette görülme sıklığı benzer olmakla birlikte, rektal kanserlerde hafif erkek predominansı mevcuttur.

Kolorektal kanser insidansında coğrafik değişiklikler anlamlı rol oynamaktadır; bu kanser türü gelişmiş batı toplumlarında daha sık görülür (5). Kolorektal kanser insidansı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kuzey ve Batı Avrupa'da kolorektal kanser insidansı sabitken, ABD'de düşüş görülmektedir (6). Gelişmekte olan ülkelerde ise kolorektal kanser görülme sıklığı artmaktadır (4, 5, 7). Bu ülkelerde insidans hızları 1970'li yıllardan bu yana iki katına çıkmıştır (8, 9).

ABD'de kolorektal kanser insidansındaki düşüşün en önemli nedeni olarak poliplerin saptanmasını sağlayan tarama programları gösterilmektedir (10).

Kolorektal kanserin mortalitesi insidansının yarısı kadardır. Yılda 394.000 kişinin kolorektal kanserden öldüğü tahmin edilmektedir. Bu da kolorektal kanseri, kanserden ölüm nedenleri arasında dördüncü sıraya yerleştirmiştir (5).

2.2. Risk Faktörleri

2.2.1. Yaş

Kolorektal kanser sıklığı 40 yaşından sonra artmaya başlar ve 50 yaşından sonra keskin bir tırmanış gösterir. Kolorektal kanser olgularının %90'ı 50 yaş ve üzerindedir (3).

2.2.2. Adenomatöz Polip Öyküsü

Tübüler ve villöz adenomlar olarak adlandırılan kolorektal neoplastik polipler kolorektal kanser için prekanseröz lezyonlardır (7). Sporadik kolorektal kanserlerin %95'i bu poliplerden gelişir. Adenomlardan malignite gelişmesi için 5 ile 10 yıl arasında değişen uzun bir latent dönem olduğu tahmin edilmektedir (11,12). Bir adenomun malign transformasyon gelişmeden saptanması ve çıkarılması kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. Ancak adenomatöz polip ya da lokalize tümör eksizyon öyküsü olanlarda kolonun başka bir yerinde metakron kanser gelişme riskinde artış söz konusudur (12).

2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Öyküsü

İnflamatuvar barsak hastalıkları ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır. Bu hastalıklarda kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. Bu nedenle yaştan bağımsız olarak inflamatuvar barsak hastalığı olan bireylere kolorektal kanser taraması yaptırmaları önerilmektedir (7).

2.2.4. Ailede Kolorektal Kanser ya da Adenomatöz Polip Öyküsü

Bir ya da daha çok sayıda birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü bulunan bireylerde kolorektal kanser gelişme riski artmıştır. 60 yaşın altındaki bir birinci derece akrabasında kolorektal kanser öyküsü olan bireylerde ya da iki ya da daha fazla birinci derece akrabasında kolorektal kanser bulunanlarda risk daha fazladır (13). Risk artışının nedeni kesin olmamakla birlikte muhtemelen kalıtsal faktörlere ve ortak çevresel özelliklere bağlıdır.

2.2.5. Genetik Risk

Kolorektal kanserin %5-10'u tanı almış herediter sendromlara ikincil gelişmektedir. En sık görülen kolorektal sendromlar; familial adenomatöz

polipozis (FAP) (14) ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) olarak da bilinen Lynch Sendromu'dur. Bu tür kolorektal sendromlara neden olan genler tespit edilmiştir. HNPCC'de DNA onarımıyla alakalı MLH1 ve MSH2 genlerinde mutasyon söz konusudur (15, 16). FAP'ta ise bir tümör süpresör gen olan APC'de mutasyon mevcuttur (17).

HNPCC tüm kolorektal kanserlerin %2-6'sını oluşturur (15). HNPCC ilişkili mutasyon saptanan bir kişide yaşam boyu kanser gelişme riski %70-80 kadardır (14, 18) ve ortalama tanı konma yaşı 40'lı yaşların ortalarıdır. MLH1 ve MSH2'deki mutasyonu olan bireylerde endometrium, mide, ince barsak, pankreas, böbrek ve üreter gibi kolon dışı kanserler için de artmış risk söz konusudur (15).

FAP, kolon kanserlerinin %1'inden azını oluşturur (15). Birkaç adet adenomu bulunan HNPCC'li hastaların aksine, FAP'lı bireylerde karakteristik olarak yüzlerce polip bulunur. Bu hastalar nisbeten daha gençtirler ve bu poliplerden bir ya da ikisinde 20'li yaşlarda malign transformasyon gelişir. Retinal lezyonlar, osteomlar, duodenum veya ampulla polipleri, desmoid tümörler veya beyin tümörleri gibi kolon dışı tutulumlar da yapabilir. 40 yaşına dek kolonu tümüyle çıkarılmayan FAP'lı bireylerin neredeyse tümünde kolon kanseri gelişir (15). FAP, otozomal dominant geçişlidir.

2.2.6. Beslenme Alışkanlığı

Beslenme şekli kolorektal kanser gelişme riskini belirgin olarak etkilemektedir. Beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi kolorektal kanser gelişme riskini %70'e kadar azaltabilir (19). Özellikle hayvansal yağdan zengin diyet, kolorektal kanser gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biridir (5). Batı tipi beslenme şekli, safra tuzlarını karsinojenik N-nitroza bileşiklerine dönüştüren bakteriyel floranın gelişimine neden olur (20). Kolorektal kanser gelişimi ile kırmızı et tüketimi arasındaki ilişkinin muhtemel mekanizmalarından biri de kırmızı et içerisinde bulunan 'heme' demiridir (21). Buna ek olarak etlerin yüksek ısıda pişirilmesi karsinojenik olduğu düşünülen heterosiklik amin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların açığa

çıkmasına neden olur (22). Bazı çalışmalarda da meyve ve sebzededen fakir beslenmenin kolorektal kanser riskini arttırdığından bahsedilmektedir. Diyetle alınan lif miktarı kolorektal kanser insidansındaki jeografik değişikliklerin nedenlerinden biri olabilir.

2.2.7. Çevresel Risk Faktörleri

Kolorektal kanser gelişiminde çevresel risk faktörlerinin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Düzenli egzersiz ve sağlıklı diyet kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (15, 23). Düşük fiziksel aktivitenin kolorektal kanser gelişme riskini arttırmasına neden potansiyel biyolojik mekanizmalar ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite metabolik hızı artırır ve maksimum oksijen alımında artışa neden olur. Uzun vadede vücudun metabolik verimliliği ve kapasitesi artar, insülün direnci düşer (24). Buna ek olarak fiziksel aktivite barsak motilitesini artırır (15).

2.2.8. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımının akciğer kanseri gelişimiyle olan ilişkisi açık olarak ortaya konmuştur. Sigara kullanımı kolon ve rektum için de oldukça zararlıdır. Bulgular, kolorektal kanserlerin %12'sinin sigara kullanımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (3). Sigara içerisinde bulunan karsinojenler kolon ve rektumda kanser büyümesini hızlandırmaktadır. Sigara kolorektal kanser prekürsörü olan adenomların hem oluşumunu hem de büyüme hızını artırır (25).

2.2.9. Alkol Tüketimi

Alkol tüketimi erken yaşta kolorektal kanser gelişimine neden olan faktörlerden biridir (26). Fazla miktarda alkol tüketimi öyküsü olan bireylerde özellikle distal kolonda tümör gelişme riski diğer bireylere göre artar (23). Alkolün asetaldehit gibi reaktif metabolitleri karsinojenik olabilir.

2.3. Kolorektal Kanser Kliniği

2.3.1. Semptomlar

Semptomlar çoğunlukla prognozun kötü olduğu geç evrede ortaya çıkar. En sık görölen semptomlar karın ağrısı, barsak alışkanlıklarında değişiklik, hematokezya ya da melena, güçsüzlük ve önlemeyen kilo kaybıdır (27). Daha az sıklıkla görölen semptomlar arasında bulantı, kusma ve abdominal distansiyon yer alır. Semptomlar kanser lokalizasyonuna, boyutuna ve metastaz varlığına göre değişiklik gösterir.

Lümenin daha dar olması ve su reabsorbsiyonu sonucu gaitanın daha yoğun bir hal alması nedeniyle sol kolon kanserlerinde parsiyel ya da komplet instestinal obstrüksiyon daha sık görülür (27). Parsiyel obstrüksiyon, konstipasyona, mide bulantısına, abdominal distansiyona ve karın ağrısına neden olur. Obstrüksiyonun proksimalinde gayta birikimine bağlı, parsiyel obstrüksiyonda zaman zaman paradoksal olarak diyare görülür.

Distal kolon kanserleri zaman zaman gros rektal kanamaya neden olabilir ancak proksimal kanserlerde bu semptom nadiren görülür çünkü kolonik geçiş esnasında kan gaitayla karışır ve kimyasal olarak indirgenir. Bu nedenle proksimal kanserlerde görölen kanama okkült olma eğilimindedir. Hastalarda kronik demir eksikliği anemisi görülür.

Kanserin ileri evresinde, özellikle metastaz varlığında kaşeksi görülebilir (27). Kanser kaşeksisinde görölen klasik dört semptom; istemsiz kilo kaybı, anoreksi, kas güçsüzlüğü ve halsizliktir.

2.3.2. Laboratuvar

Kolon kanseri olan hastaların yarısı anemiktir. İleri yaşta demir eksikliği olan hastalarda kolon kanseri ihtimali düşünölmelidir. İleri evre kolon kanseri hastalarında malnütrisyon nedeniyle hipoalbüminemi gelişebilir (27). Kolon kanseri hastalarında çoğunlukla karaciğer enzimlerinde de anormallik görülür. Ayrıca ALP ve LDH da hepatik metastaz varlığında yükselme eğilimindedir.

Serum karsinoembriyogenik antijen (CEA) değerleri kolon kanseri taraması için yeterince duyarlı değildir. Özellikle çok erken evredeki yüzeyel kanserlerde normal seviyelerde bulunur (28). Ancak kolorektal kanser tanısı almış hastalarda preoperatif CEA ölçümü, postoperatif değerlendirme ve takip için bir temel oluşturur. Tam rezeksiyon sonrası CEA değeri neredeyse normale döner, eğer bu değer normale dönmezse inkomplet rezeksiyon düşünölmelidir. Postoperatif CEA seviyeleri normale dönen bireylerde, bir süre sonra progresif bir artışın görölmesi rekürrensi düşöndürmelidir (27).

2.4. Tarama ve Erken Tanı

Son yapılan çalışmalar; uygun tarama ve tedavi yöntemlerinin, kolorektal kanser mortalitesini belirgin azalttığını göstermiştir. Elli yaşın üzerindeki bireyler kolorektal kanser gelişimi açısından düzenli olarak taranmalıdır.

Tavsiye edilen tarama yöntemleri şöyledir;

1. Yılda bir gaitada gizli kan testi,
2. Beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi,
3. Her beş-on yılda bir çift kontrast baryumlu kolon grafisi,
4. Her on yılda bir kolonoskopi (29).

2.5. Patoloji

Kolorektal kanserler WHO sınıflamasına göre sınıflandırılır (Tablo 1). Adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom tüm kanserlerin %90-95'ini oluştururlar (30). Müsinöz adenokarsinom en sık sağ kolonda (%15) ve rektumda (%10) gözlenir. Müsinöz adenokarsinom vakalarında, tümör dokusunun %50'sinden daha fazlasını oluşturan ve hücre dışına atılan müsin izlenmektedir. Kolonun taşlı yüzük hücreli karsinomlarında ise, müsinöz karsinomdan farklı olarak tümör hücrelerinin sitoplazmasında artmış müsin yapımı bulunur. Bu tümörlere kolon karsinomları arasında çok seyrek

rastlanır. Genellikle gençlerde görünen ve saptandıklarında ileri evrede bulunan tümörlerdir. İnfiltratif özellikleri çok fazladır.

Medüller kanser WHO sınıflamasına 2000 yılında eklenmiştir. Karakteristik fenotipi sayesinde diğer tiplerden ayırt edilir. Sıklıkla sağ tarafta lokalize olan kanserde lenfosit infiltrasyonu gösteren tümör hücreleri bulunur. HNPCC sendromunda medüller kanser sık görülür. Bu tümörler de MSH ve MLH mismatch tamir gen proteinlerinin kaybı sonucu gelişmektedir. Bazı olgularda Crohn hastalığındakine benzer granüloamatöz inflamatuvar reaksiyonun gelişmesi mümkün olabilmektedir. Çok nadir görülen indiferansiye kanserlerin az diferansiye nöroendokrin neoplazi, küçük hücreli karsinom, lenfoma veya lösemi infiltrasyonundan ayırt edilmesi güç olabilir. Bunların ayırımında immunhistokimyasal yöntemlerin kullanılması gerekmektedir (30).

Tablo 1. Kolorektal kanserlerin histopatolojik WHO sınıflaması (30)

EPİTELYAL TÜMÖRLER
Adenom Tübüler Villöz Tübülovillöz
Karsinom Adenokarsinom Müsinöz adenokarsinom Taşlı yüzük hücreli karsinom Küçük hücreli karsinom Skvamoz hücreli karsinom Adenoskuamoz karsinom Medüller karsinom Andiferansiye karsinom
Karsinoid Tümör
Mikst karsinoid-adenokarsinom
Diğerleri
NON-EPİTELYAL TÜMÖRLER
Lipoma Leiomyom Gastrointestinal stromal tümör (GİST) Sarkom Malign melanom Diğerleri Malign Lenfomalar
SEKONDER TÜMÖRLER
POLİPLER Hiperplastik Peutz-Jeghers Juvenil

2.6. Evreleme

Kolon kanserleri genellikle intramukozal epitelyal lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. İnteramukozal tümörün gelişmesi ile submukozaya ulaşarak invaziv kanser haline gelirler. Bu aşamadan sonra lokal yayılım yanında lenfatik ve hematojen yayılım da ortaya çıkabilir. Lokal yayılımda tümörün barsak katları boyunca yayılarak serozaya doğru ilerlemesi söz konusudur. Serozaya ulaşan tümör komşu organları tutabilir. Komşu organ yayılımı, serozası olmadığından özellikle rektum karsinomlarında daha çok görülür. Lokal yayılım perinöral ve vasküler invazyon sayesinde primer odağın 8-10 cm uzağına kadar ilerleyebilir.

Kolon kanseri perikolik, intermediate ve ana lenf düğümleri aracılığıyla lenfatik yayılım gösterir. Kötü diferansiye tümörlerde lenfatik yayılım daha sık görülür. Hematojen yayılım en sık portal ven aracılığı ile karaciğerde görülür. Karaciğerdeki metastatik tümörlerin %80'e yakınında primer odak bir kolorektal tümördür. Karaciğer ve akciğer metastazı olmadan diğer organlara hematojen yayılım nadir olarak görülür. Proksimal rektum kanserleri superior hemoroidal venler aracılığıyla karaciğere hematojen metastaz yaparken; distal rektum kanserlerinde portokaval anastomozlar ve inferior vena kava aracılığı ile akciğerlere ve diğer organlara erken hematojen yayılım görülebilir. Kolon kanserinde bir diğer yayılım yolu da implantasyondur. Bu yolla barsak içinde ve periton boşluğunda metastazlar meydana gelebilir (31).

Kolon kanserinde yayılım prognoz açısından son derece önemli olduğundan değişik evreleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kolon tümörleri ilk olarak 1932 yılında bir patolog olan Duke tarafından evrelenmiştir. Günümüzde dahi hala kullanılmaya devam eden bu evreleme yönteminde hastalık dört evreye ayrılmaktadır (32) (Tablo 2):

- Evre A: Kolon duvarının tamamını kapsamayan tümör
- Evre B: Kolon duvarını bütünüyle tutmuş tümör
- Evre C: Lenf düğümlerine yayılmış tümör
- Evre D: Metastazlı kolorektal tümör.

Diğer bir evreleme modeli Duker sınıflamasının uyarlanmış bir şekli olan Modifiye Astler-Coller (MAC) evrelemesidir. Bu sınıflamada evreleme şu şekilde olmaktadır:

- A: mukozaya sınırlı
- B1: muskularis propriyayı invaze eden tümör
- B2: serozayı geçen ancak lenf nodlarını tutmayan tümör
- B3: yakın dokuları invaze eden tümör
- C1: B1 ve bölgesel nod metastazı
- C2: B2 ve bölgesel nod metastazı
- C3: B3 ve bölgesel nod metastazı.

Günümüzde daha geçerli olan evrelendirme American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM yöntemidir (33). Bu yöntemde:

T Evresi:

- T0: Tümör bulgusu yok
- Tis: Insitu adenokarsinom (yüksek dereceli hiperplazi, carcinoma in situ); tümör mukoza ile sınırlıdır ve muskularis mukozayı invaze etmez
- T1: Tümör submukozayı invaze eder ama muskularis propriaya ulaşmaz
- T2: Tümör muskularis propriada sınırlıdır
- T3: Tümör muskularis propiadan subseroza ya da peritonsuz ektramural dokulara invazedir
 - pT3a-minimal invazyon: muskularis propria sınırını 1 mm'den az geçmiştir
 - pT3b-hafif invazyon: muskularis propria sınırından 1–5 mm uzaklıkta
 - pT3c-orta dereceli invazyon: muskularis propria sınırından 5-15 mm uzaklıkta
 - pT3d-ileri invazyon: muskularis propria sınırını 15 mm'den daha çok geçmiştir

- T4a: Kanser doğrudan diğer organ ve yapılara invazedir
- T4b: Kanser viseral peritonu perforer eder.

N evresi:

- Nx: Lenf nodları değerlendirilemiyor
- N0: Lenf nodu tutulumu yok
- N1: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz mevcut
- N2: 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz mevcut.

M Evresi:

- MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz mevcut. Ana iliak, eksternal iliak, paraaortik ve supraklavikular lenf nodlarını içine alan bölgesel olmayan lenf nodlarının tutulumu uzak metastaz sayılmaktadır.

Tablo 2. TNM ve Duker Sınıflamaları

Evre	TNM	Dukes sınıflaması	Tümör invazyon derecesi	5 yıl hayatta kalım
0	T0,N0, M0		Gözle görülür tümör yok	
I	T1,N0, M0	A	Tümör mükölaris mukoza ve submukoza sınırlı	%97
I	T2,N0, M0			%90
II	T3, N0, M0	B1	Tümör mükölaris propriaya sınırlı	%78
II	T4, N0, M0	B2		%63
III	T1-4, N1, M0	C1	Serozaya ulaşmış, komşu organ tutulumu olabilir	%56-65
III	T1-4, N2, M0	C2		%26-37
IV	T1-4, N1-2, M1	D	Uzak metastaz var	%1

2.7. Tedavi

2.7.1. Cerrahi Tedavi

Kolon kanserinde primer tedavi yöntemi cerrahidir. Lokal yayılım nedeniyle hastaların %10'unda tümör çıkarılamamakta ve vakaların %20'sinde de teşhis sırasında uzak metastaz saptanmaktadır. Hastaların küçük bir bölümünde ileri derecede yaşlı ve hasta olduklarından dolayı cerrahi tedavi uygulanamaz. Kolon kanserli her olgu gastroenterolog, radyolog, onkolog ve bu konuda tecrübeli cerrahın katılımıyla oluşturulacak bir multidisipliner yaklaşımla ayrı olarak değerlendirilmelidir. Cerrahi tedaviye karar verilmesinde hastalığın doğru şekilde evrenmesi önemli rol oynar. Bu amaçla ultrasonografi, CT, MRI ve PET evrelemede sıklıkla başvuru olan görüntüleme yöntemleridir. Yapılacak rezeksiyonun sınırları tümörün evresi, yeri ve tümörün bulunduğu kolon segmentinin vasküler ve lenfatik drenajına göre belirlenir (31). Tümörün alt ve üst sınırlarından en az 5 cm uzunluğunda bir barsak segmentinde tümörle birlikte çıkarılması gerekir. Kolonun vasküler yapısı nedeniyle segmental rezeksiyon her zaman mümkün olmayabilir. Barsakta obstrüksiyona yol açmış tümörlerde rezeksiyon sonrası mortalite yüksektir. Bu vakalarda cerrahi tedavi öncesinde kolonoskopi ile yerleştirilecek bir stent kolonda yeterli bir dekompresyon sağlayarak mortaliteyi azaltabilir. Rektum tümörlerinde lokal nüks sık görülür (%25). Total mezorektal eksizyonla nüks oranı %10'a kadar azalabilmektedir. Üst ve orta rektum tümörlerinde low anterior rezeksiyon uygulanır. Anal kanala 2 cm'den daha yakın ve geniş rektum tümörlerinde ve pelvik yayılım varlığında kolostomi ile birlikte abdominoperineal rezeksiyon yapılır.

Kolorektal kanser olgularının cerrahi tedavisi sırasında hastaların %10-25 'inde karaciğer metastazı bulunur. Görüntüleme yöntemleri ile karaciğerdeki metastazı rezeksiyona uygun olduğu anlaşılan vakalarda metastazektomi uygulanır. Karaciğerdeki metastaz sayısı 4'ten fazla olmayan ve karaciğerin sadece bir lobunda metastaz bulunan vakalar metastazektomi için uygun vakalardır. Hastaların %70-80'inde rezeksiyondan sonraki 2. yılda karaciğerdeki yeni metastazlar ortaya çıkar. Karaciğerde yeni metastazlar

ortaya çıkan vakalarda ikinci kez metastazektomi yapılabilir. Daha önceden karaciğer parankim hastalığı olan hastalar hepatik rezervleri yetersiz olabileceği için, hepatik rezeksiyon için uygun değildir. Kolorektal kanserlerde teşhis ve uygun tedavi sonrasında 5 yıl yaşama oranı hastalığın evresine bağlı olarak ortalama %50 civarındadır. Teşhis anında uzak metastazı olmayan ve küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bu oran %80 e kadar yükselbilmektedir (34).

2.7.2. Kemoterapi ve Radyoterapi

Kolon kanserinde kemoterapi, neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi ve ileri evre hastalık için yapılan kemoterapi olmak üzere üç grupta incelenebilir. Neoadjuvan kemoterapi özellikle rektum tümörlerinde ve genellikle radyoterapi ile kombine edilerek uygulanan ve cerrahi tedavi öncesinde tümör hacmini küçültmeye yönelik bir tedavidir. Daha sıklıkla uygulanan adjuvan kemoterapi ise küratif amaçla cerrahi tedavi uygulanan ve özellikle lenf nodu tutulumu bulunan hastalarda vücuttaki mikrometastazların eradike edilmesi amacıyla yapılır. Bu amaçla kullanılan kemoterapötik ajanlar 5-fluorouracil (5-FU) ve levamizol kombinasyonudur (35,36).

Kolon kanserinde radyoterapi özellikle rektum tümörlerinin tedavisinde tercih edilir. Rektum tümörlerinde adjuvan kemoterapi ve postoperatif radyoterapinin kombine edilmesi evre II ve III tümörlerde kansere bağlı ölümü %35 oranında azaltabilmektedir.

2.7.3. Karaciğer Metastazlarına Yönelik Lokal-Bölgesel Tedaviler

Son 15 yıl içerisinde kolorektal kanser karaciğer metastazlarının (KRKM) tedavisi belirgin şekilde gelişmiştir. Halen total cerrahi rezeksiyon, metastazlar için tek kesin tedavi seçeneğidir. Ancak KRKM'li hastaların yaklaşık %80'i (37, 38) komplet tümör rezeksiyonu için uygun adaylar değildir. Geçmişte KRKM'li hastaların tedavi seçenekleri sınırlıydı. Günümüzde ise bölgesel hepatik tedavilerin gelişmesiyle ve yeni sistemik

kemoterapötiklerin geliştirilmesiyle hastaların toplam sağ kalım sürelerini arttırmış ve yaşam kalitelerini yükseltmiştir.

Rezeke edilebilir metastazları olan hastaların 5 yıllık sağkalımları %40-58 olarak bildirilmektedir (39). Rezeke edilemeyen metastazları olan hastaların ise ortalama sağkalım süreleri 15-22 ay olarak raporlanmıştır (40). Son 15 yılda yeni sistemik kemoterapötiklerin, hedef biyolojik ajanların, ablatif teknolojiler ve transarteriyel tedaviler gibi bölgesel hepatik tedavilerin (BHT) gelişmesi KRKM'li hastaların tedavi seçeneklerini genişletmiştir. Optimal tedavi planını belirlemek için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Uygun tedavi kombinasyonunu belirlemek uzmanlık ve deneyim gerektirir.

2.7.3.1. Radyofrekans Ablasyon (RFA)

Radyofrekans ablasyon enerjisi monopolar ya da bipolar aletlerle elde edilebilir. Sıklıkla kullanılan enerji monopolar olandır, tek elektrotun tüm yönlere enerji saçmasıyla ortaya çıkar. Doku nekrozunun çapı değişkendir ve kullanılan elektrodun çeşidine ve konfigürasyonuna bağlıdır. RFA, 58°C'yi aşan lokal hipertermi yaparak tümör nekrozunu indükler. RFA probu, açık perkütan ya da laparoskopik yaklaşımla yerleştirilebilir. Optimal yaklaşım tümörün lokalizasyonuna ve operatörün tercihine bağlıdır. Bir çok çalışma (41) açık yaklaşımla daha düşük lokal rekürrens oranları bildirmiştir. Açık yaklaşımdaki olumlu sonuçlar görsel olarak lezyonun daha iyi değerlendirilmesi, karaciğer yüzeyindeki lezyonların palpe edilebilmesi ve intraoperatif ultrasonun kullanılması ile açıklanabilir. Mevcut RFA problemleriyle çapı 5 cm'ye ulaşan lezyonların tedavisi uygundur (42), daha büyük çaplı lezyonlarda yüksek lokal rekürrens oranları bildirilmiştir (43).

2.7.3.2. Transarteriyel Kemoembolizasyonu (TAKE)

Saf embolizasyona ek olarak kemoterapötik ajanların da hepatik artere enjeksiyonudur. Periferik venlerden verildiğinde karaciğer tümörüne ulaşabilecek kemoterapi dozunun yaklaşık 100 katı doz direkt olarak lezyona

verilebilir ki eklenen embolizasyonun hipoksik etkisi de tümörün nekroza uğrama şansını artırır (44).

Normal karaciğer parankiminin çoğunluğu portal venden kanlanırken, metastazların neredeyse tümünün kanlanması hepatik arterden olmaktadır. TAKE'nin mantığı bu kanlanma farklılığına dayanmaktadır. Ayrıca direkt hepatik arter infüzyonuyla daha az bir sistemik toksisiteyle daha yüksek kemoterapötik ilaç konsantrasyonlarına ulaşılabilir.

TAKE çoğunlukla cerrahi yapılamayan tümörün palyasyonunda; çok modelli yaklaşım içinde yer alan diğer ablatif tedavilerin yanısıra kullanılır. TAKE tekniğinin en önemli sınırlaması, özgül kemoterapötik ajana yanıt verecek tümör tipinin ve yükünün, başarı oranı ile direkt ilişkisidir. 5 cm'den küçük tümör çapı, tümör dokusunun karaciğerde %50' den az yer kaplaması ve tek loba bağlı tümör TAKE sonrası iyi prognozlidir. Diğer prognostik faktörler, AFP düzeyi, HCC tipi, tümör nodüllerinin sayısı, portal ven trombozu, tümör kapsülünün varlığı ve lipiodol tutulumunun derecesi şeklinde sıralanabilir (44).

2.7.3.3. Radyoembolizasyon

Normal hepatik parankimin radyasyonla hasar görmesi, karaciğere tedavi amaçlı eksternal radyasyon verilmesini sınırlandırmaktadır. Tüm karaciğerine 35 Gy radyasyon (tümöral hücre ölümünü indüklemek için yetersiz bir doz) alan hastaların yaklaşık %50'sinde radyasyona bağlı karaciğer hastalığı gelişir (45). Bununla birlikte, Y⁹⁰ taşıyan mikrosferler hepatik artere iletiildiğinde küçük radyasyon kaynakları olarak hareket ederler ve ağırlıklı olarak tümör dokusunda birikirler (46). Y⁹⁰ ortalama enerjisi 0.94 MeV ve penetrasyonu 2,5mm olan beta ışını yayar (46). Y⁹⁰ taşıyan mikrosferler tümöral yıkım için oldukça yeterli olan 100-150 Gy'lik bir radyasyonu tümör dokusuna iletebilir.

Y⁹⁰ mikrosferleri iki ticari formda bulunmaktadır (Tablo 3). Cam mikrosferleri ile birleştirilmiş Y⁹⁰ TheraSphere; (MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada) 1999 yılında rezeke edilemeyen HCC tedavisinde

kullanılması için FDA onayı almıştır. Reçine mikrosferleri (SIR-Spheres; Sirtex Medical, Sydney, Avustralya) ise 2002'de FDA onayı almıştır.

SIR-Spheres®, Y90 ve reçinenin birbirlerine çok iyi bağlandığı, ortalama 29-35nm çapta olan reçine bazlı partiküllerdir. Y90 saf bir β -parçacık yayıcıdır ve kararlı Zr-90 haline gelmek için 64.1 saatlik fiziksel yarılanma ömrü ile yıkılır. β -partiküllerinin ortalama enerjisi 0.9367 MeVdir, maksimum 10 mm olmak üzere ortalama 2.5 mm doku penetrasyonuna sahiptir. Standart ampulde 3GBq aktivite olup, Nükleer Tıp bölümünde hastaya uygulanacak, önceden hesaplanan enjeksiyon dozuna göre hazırlanır. Bir 3GBq aktiviteli ampul 40-80 milyon arası mikrosfer içerir. Kalibrasyon anında herbir mikrosfer 50Bq aktivite içerir (47).

Tablo 3. Y⁹⁰ Taşıyan İki Mikrosfer Formülünün Karşılaştırılması

Karakteristik	TheraSphere	SIR-Spheres
Bileşim	Cam	Reçine
Spesifik Aktivite Bq	2500	50
Mikrosfer Sayısı	4x10 ⁹	50x10 ⁶
Hepatopulmoner Şant Limiti	%10	%20

2.7.3.3.1. Terapi Planlaması

Tedavi planlamasının ilk basamağı kesitsel görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar değerlerininin analiziyle doğru evrelemeyi yapmaktır. Y⁹⁰ tedavisi öncesi tümör ve karaciğer hacmini, ekstrahepatik hastalığı, hepatik arteriyel varyasyonları ve portal veni değerlendirmek için BT ya da MR incelemesi yapılır. Özellikle kolorektal kanserlerde buna ek olarak intra-ekstrahepatik tümör yükünü belirlemede PET yardımcı olabilir (48).

Tedavi planlamasının ikinci basamağını ise çölyak trunkus, SMA ve hepatik arter anatomisini görüntülemek için yapılan bazal anjiyografi oluşturur (Şekil 1). Hepatik anjiyografi, RE için bir hasta aday olarak seçildiğinde rutin olarak yapılan bir uygulamadır. Teknik olarak, 4 veya 5 French tanısal kateter

kullanılarak standart visseral anjiyografi yapılır. Abdominal aortogram'ın ardından, süperior mezenterik arterden ayrılan aksesuar ya da replase hepatik arter varlığını değerlendirmek için süperior mesenterik arter enjeksiyonu uygulanır. Portal venin durumunu/patent olup olmadığını değerlendirmek için geç venöz faz görüntüler de elde olunur. Hepatik arteryel akımı değerlendirmek için çölyak trunkus selektif olarak kateterize edilir. Çölyak arter enjeksiyonunu takiben, genellikle 2.7 F mikrokater sistem ile kuvvetli enjeksiyonla selektif sağ ve sol hepatik anjiyografinin uygulanması gereklidir. Bu selektif kateterizasyonlar ile mezenterik arter anatomisindeki varyasyonlar tanımlanır ve sağ gastrik, gastroduodenal veya falsiform arter gibi ekstrahepatik damarların profilaktik embolizasyonu yapılabilir. Tanımlanabilecek ve profilaktik embolizasyon gerekebilecek diğer damarlar supraduodenal, retroduodenal, sol inferior frenik, aksesuar sol gastrik ve inferior özofajiyal arterdir (49).



Şekil 1. Çölyak arteriyogram (51)

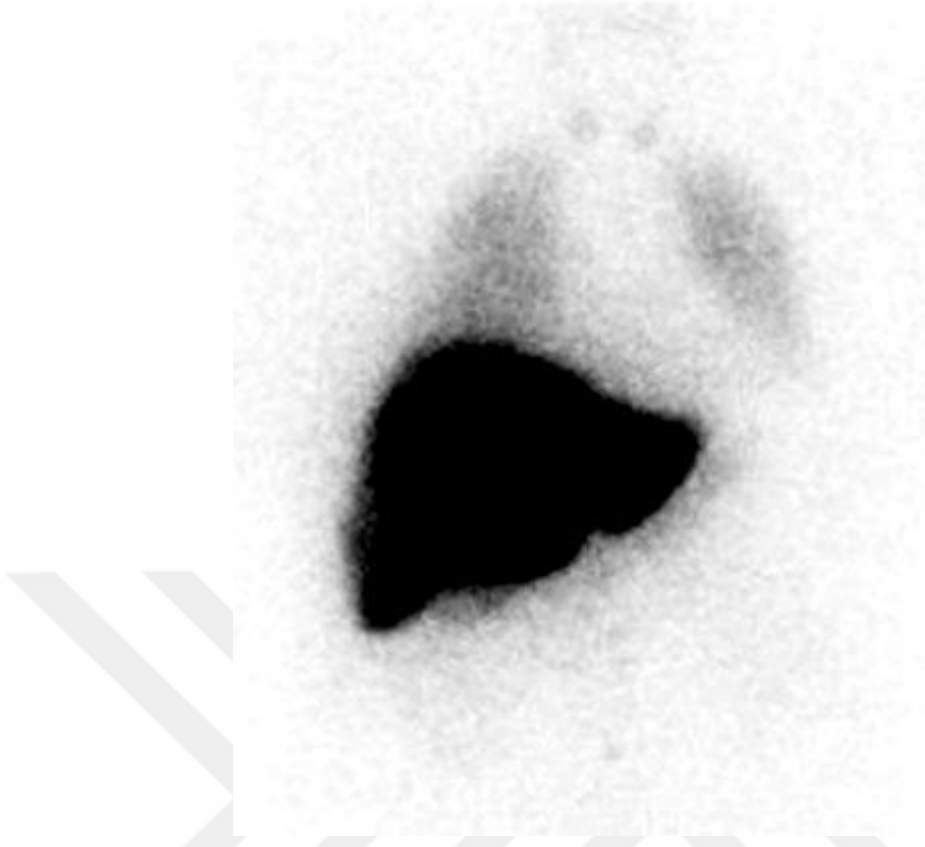
a. Çölyak arteriyogramda normal gastroduodenal arter (düz ok) ve proper hepatik arter (ok başı) görülüyor. (b) Ana hepatik arterden alınan görüntüde embolize edilmiş gastroduodenal arter (düz ok) ve patent sağ gastrik arter (ok başı) görülüyor. (c) Arteriyogram sol gastrik arterden (ok başı) 'Waltman loop' u (düz ok) aracılığıyla yapılan sağ gastrik arter (eğri ok) embolizasyonunu gösteriyor. (d) Proper hepatik arter (ok başı) düzeyinden elde olunan arteriyogramda gastroduodenal arter (eğri ok) ve sağ gastrik arterlerin (düz oklar) koil ile embolizasyonları görülüyor.

Eğer tümörü ya da hastalıklı lobu birden fazla hepatik arter besliyorsa, aksesuar arterlerin embolizasyonu düşünülmeli ve Y90 geniş olan artere enjekte edilmelidir. Eğer tümörü iki büyük arter besliyorsa iki seçenek düşünülebilir: girişimsel radyolog her iki arteri de kateterize ederek arterlere

yarı dozda madde gönderir ya da ilk seansta arterlerin birinden, bir başka seansta da diğerinden radyoembolizan madde verilir.

Radyoembolizasyon uygulanırken hepatik damar sisteminin belirlenmesi ve izolasyonu kritiktir. Ciddi komplikasyonlardan biri, Y90 partiküllerinin, karaciğer dışına çoğunlukla da gastrointestinal sisteme kaçağı sonucu ciddi gastrit ve hatta ülserle sebep olmasıdır (50). Çoğu gastrik ve duodenal ülserler medikal olarak tedavi edilebilmesine rağmen, zaman zaman cerrahi müdahale gerekir. Yan etki olarak gastrointestinal ülser ya da radyasyon gastritinden şüphe edildiğinde, ülserin varlığı, lokasyonu ve büyüklüğünün değerlendirilmesi için hastaya endoskopi yapılmalıdır (49). Standart gastrointestinal ülserlerin tersine, radyoembolizasyon sonucu oluşan ülser; serozal yüzeyden kaynaklanır, bu da ülserin iyileşebilirliğini ya da endoskopi ile görülebilirliğini azaltmaktadır. Yani, hedef dışı ⁹⁰Y uygulaması riskinin en aza indirilmesi için her çaba sarfedilmelidir.

Tedavi planında üçüncü adım hepatopulmoner şantın derecesini belirlemektir. Tümöre bağlı arteriyovenöz şant gelişimi HCC'de metastatik hastalığa göre daha sık görülür. Akciğerler tek bir tedavi için 30 Gy'lik radyasyon dozunu tolere edebilirler ve kümülatif maksimum doz 50 Gy'dir. Daha yüksek dozlar radyasyon pnömonisi gelişimine neden olabilir (5). Bazal anjiyografi sırasında yaklaşık 4-6 mCi'lik 148-222 MBq teknesyum 99m (^{99m}Tc) işaretli makroagregat albumin (MAA) partikülü hepatik artere enjekte edilir. MAA partikülleri Y⁹⁰ taşıyan mikrosferlerle yaklaşık aynı boyuttadırlar 20-60 µm ve benzer dağılım paternine sahiptirler (Şekil 2). Hepatopulmoner şant miktarı elde edilen planar sintigramlar üzerinden hesaplanır (46). Reçine mikrosferleri için %20, cam mikrosferleri için %10 şant fraksiyonu hesaplanması durumunda tedavi kontrendikedir.



Şekil 2. (42) ^{90}Y tedavisi planlanan hastada planar sintigrafi. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ işaretli MAA'nın karaciğerde ve akciğerde radyonüklid aktivitesi görülüyor. Gastrointestinal sistemde aktivite izlenmiyor.

Radyoembolizasyon düşünülen portal ven trombozlu hastalarda iskemi nedeniyle gelişebilecek karaciğer yetmezliği riski endişe uyandıran konulardan biridir.

2.7.4.3.2. Doz Hesaplaması

Cam mikrosferlerinin uygulaması sırasına doz hesabı mikrosferlerin kateterize edilen karaciğer lobu içerisinde homojen dağıldığı varsayımına dayanır. Hedef radyasyon dozu 150 Gy/kg'dır (52). Doz hesaplaması $A_{\text{glass}} = (53) / (50 \text{ Gy.kg}^{-1} \cdot \text{GBq}^{-1})$ formülü ile yapılır. A_{glass} ^{90}Y aktivitesinin GBq cinsinden karşılığını, D hedef radyasyon dozunu ve M karaciğerin kg cinsinden ağırlığını ifade eder.

Resin mikrosferleri için ise iki farklı metodla doz hesaplaması yapılır. Metotlardan birinde vücut yüzey alanı ve karaciğerdeki tümör yükü kullanılarak $A_{resin} = (BSA - 0.2) + [TV/(TV + LV)]$ formülüyle hesaplanır. A_{resin} ^{90}Y aktivitesinin GBq cinsinden karşılığını, BSA vücut yüzey alanını, TV tümör hacmini ve LV karaciğer hacmini ifade eder (46). Buna alternatif olarak ampirik metod kullanılır. Bu metotta tümör total karaciğer hacminin %25'inden azını kaplıyorsa verilecek doz 2 GBq, %25-50'ini kaplıyorsa verilecek doz 2.5 GBq ve %50'den fazlasını kaplıyorsa verilecek doz 3 GBq olarak belirlenir. Hedeflenen doz hepatopulmoner şant miktarına göre modifiye edilir. Şant miktarı %10'un altındaysa hedef doz verilir, eğer %10-15 arasındaysa hedef dozun %80'i, %15-20 arasındaysa ise hedef dozun %60'ı uygulanır.

2.7.3.3.3. Uygulama

Önceden kalibre edilmiş aktiviteye sahip radyoaktif mikrosferler, özel bir hazneye yerleştirilen flakon içerisindeki steril suda süspansiyon halinde tutulur. Nispeten karmaşık bir dağıtım sistemi olmasına rağmen, deneyimli bir girişimsel radyolog uygulamaya kolayca alışabilir. Üç yollu musluk, infüzyonun seyrinin görülebilmesini sağlayan kontrast maddenin ve $Y90$ mikrosferlerin sıralı infüzyonuna olanak sağlar (46).

Radyoembolizasyon tedavisinde genellikle ayaktan hasta prosedürü uygulanır. Tedarikçi firmadan elde edilen ve radyasyon kaçağını önleyen özel kapalı devre bir mekanizmayla ilaç kateterize edilen artere iletilir. Her iki loba verilen tedavilerde ilaç ortak ya da ana hepatik arterden verilebilir ancak günümüzde segmental ya da lobar infüzyonlar daha çok tercih edilmeye başlanmıştır (52). Bu tercihin öncelikli avantajı segmental ya da lobar infüzyonda mikrosferlerin gastroduodenal arter ya da diğer perforan arterlere reflü ihtimalinin daha düşük olmasıdır (54). Cam mikrosferleri (4 milyon) ile karşılaştırıldığında doz başına daha çok mikrosfer ihtiva eden reçine mikrosferleri (50 milyon) kullanıldığında embolik etki arttığından uygulama esnasında reflü gelişimi açısından daha dikkatli olunmalıdır

2.7.3.3.4. Takip

İşlem sonrası herhangi bir ekstrahepatik aktivitenin olmadığını belgelemek için Bremsstrahlung görüntüleme yapılır. Bremsstrahlung görüntüleme; yüksek enerjili yüklü parçacıklar, ilerledikleri ortamda herhangi bir atom çekirdeğine yaklaştıkları zaman çekim etkisinden dolayı hız kaybedip, ilerledikleri rotadan saparlar. Bu sırada parçacık tarafından kaybedilen enerji, ortama X-ışını salınımı olarak verilir. Bu olay Almanca karşılığı frenleme ışınımı anlamına gelen Brehmstrahlung olarak adlandırılır. Brehmsstrahlung, X-ışını tüplerinde temel ışın oluşturma mekanizmasıdır. Nükleer tıp uygulamalarında ise gama ışınımı olmayan Y-90 gibi saf beta yayıcı ajanların alternatif görüntülenme yolu olarak kullanılır. Gama kamera ile beta parçacığının içinde bulunduğu doku ile etkileşimi sonucu oluşan Brehmstrahlung X ışınları yakalanarak, uzaysal çözünürlüğü çok iyi olmamakla birlikte görüntülenebilmekte ve saf beta yayıcı radyofarmasötüğün hasta üzerindeki biyodağılımı konusunda kabaca bilgi verebilmektedir (55).

Hastalar işlemden 1 ve 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Daha sonra da üçer aylık aralarla tekrar değerlendirilir. Karaciğer fonksiyonlarını, tümör yükünü ve tedaviye yanıtı belirlemede laboratuvar değerleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılır. Tümör yanıtını belirlemede onkolojik standart olan RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri kullanılır (56). Ancak bölgesel tedavilere yanıt değerlendirmede tek başına boyut kriterinin kullanılması güvenilir değildir. Çünkü tedaviye yanıt veren bir tümörde nekroz, ödem ya da hemoraji gelişmesi ilk aşamada boyut artışıyla sonuçlanabilir (57). Buna karşılık tümör yanıtını doğru olarak belirlemede tümör boyutu, nekroz varlığı ve yayılımıyla birlikte değerlendirilmelidir.

Tedaviye yanıt vermeyen tümörleri belirlemek için, tedavi sonrası erken dönemde bir takip görüntülemesi yapmak gerekmektedir. Tedaviye yanıt vermeyen tümörler azalmış sağkalımla ilişkilidir. Tedaviden 1 ay sonra PET ile tümördeki FDG tutulumunun değerlendirilmesi tedavi yanıtını belirlemede faydalı olabilir. Her ne kadar PET 'in yeni gelişen küçük

lezyonları belirlemede kısıtlamaları olsa da, PET-BT kombinasyonunun kullanılması bu kısıtlamayı ortadan kaldırabilir (48).

Takiplerde tümör belirteçlerine de bakılabilir. Serum değerlerindeki düşüş tedaviye yanıt olduğunu gösterir. Tümör belirteçlerindeki artışı yorumlamak ise daha zordur çünkü bu durum tümör lizisine ya da ekstrahepatik tümör progresyonuna bağlı olabilir.

Makroembolik etki, reçine mikrosfer infüzyonunu takiben sıklıkla olduğu rapor edilen, klinik bulgularla karakterize embolizasyon sonrası sendrom (post-embolizasyon sendromu; (PES)) olarak tanımlanabilir PES; halsizlik, ateş, sağ üst kadranda ağrı, bulantı ve/veya kusma gibi geçici ve ayaktan tedavi ile etkili biçimde kontrol edilebilen şikâyetlerle karakterizedir (58).

Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD), normal parankimin tolere edilebilir dozun (30 Gy) üzerinde radyasyona maruz kalması sonucu ortaya çıkar. Nadir (%0-%4) bir komplikasyondur. Değişik düzeylerde hepatik dekompanzasyon ile sonuçlanır ve hepatik venookluziv hastalıktan ayrılamaz (59). Klinik olarak anikterik assit, hepatomegali, hipalbuminemi ile karakterizedir. Sarılık sık görülmez. AST, ALT değerleri hafif yükselir. Tümör volümü karaciğerin %70'ini geçtiğinde, bilirubin seviyeleri yüksek olduğunda, tüm karaciğere 150 Gy üzerinde doz uygulandığında RILD riski artmaktadır (47). Profilakside kortikosteroid, ursodeoksikolik asit, düşük molekül ağırlıklı heparin, glutamin, prostoglandin E1, pentoksifilin faydalı olmaktadır.

SIRT sonrası biliyer komplikasyonlar, biliyer duktusların nekrozu sonucu gelişir. İnsidansı %10'un altındadır. Striktür ve dilatasyonlar, biloma formasyonu, biliyer kist, kolanjit, kolesistit, safra kesesi infarktı görülebilir (60). Patent sistik arteri olanlarda safra kesesi duvarında kalınlaşma görülebilir. Bu komplikasyonu önlemek için infüzyon sistik arterin distalinden yapılmalıdır (61). Ekstrahepatik komplikasyon olarak; gastrointestinal ülserasyon ve kanama, gastrit, duodenit, kolesistit, pankreatit, radyasyon pnömonisi bildirilmiştir. Gastrointestinal komplikasyonlar %5'in altındadır. Embolizasyon sonucu gelişen hipoksiye bağlı mide ve duodenumda

ülserasyon ve perforasyonlar görülebilir. Bu ülserasyonlar medikal tedaviye dirençli olup cerrahi gerekebilir (62).

Akciğer radyasyona duyarlı bir organdır. Karaciğere verilen mikrosferlerin az bir kısmı intrametastatik arteriovenöz şantlar ile akciğere gitmektedir. Eğer %15'ten fazla geçiş varsa pnömoni riski artmaktadır. 30 Gy üzerinde şant pulmoner toksisite ile sonuçlanmaktadır. Ağır toksisite olan hastalarda tedavi sonrası 1 ay içinde ölüm görülebilmektedir (63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Bilgileri

Çalışmaya kolorektal kanser tanısı alan ve karaciğer metastazı bulunan 37 erkek, 22 kadın toplam 59 hasta dahil edildi.

Çalışmamız retrospektif özellikte olup üniversitemiz etik kurulunun onayı alınmıştır.

Tüm hastaların tedavi öncesi hepatik rezervi, kemik iliği rezervi (granülosit > 1500/mikrolitre, trombosit > 60000/mikrolitre, Hg > 10 mg/dl), böbrek fonksiyonları ve hepatik vaskülaritesi değerlendirildi. Karaciğer rezervi için serum AST, ALT, ALP, GGT, total ve direk bilirubin düzeylerine bakıldı. AST, ALT, ALP, GGT düzeylerinin normalin 5 katından az olması esas alındı. Total bilirubin için sınır değer 2 mg/dl kabul edildi. Hepatik yetmezlik bulguları olan yaygın asiti, portal hipertansiyonu, portal ven trombozu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Rutin klinik uygulamanın parçası olarak, tüm hastalar Medikal Onkoloji, Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, ve Radyoloji bölümlerince değerlendirildi ve RE planı hemen öncesinde cerrahiye uygun olmadıkları kabul edildi. Hepatik arteriyel anatomi değerlendirilerek terapiyi planlamak için tüm hastalara hepatik/çölyak anjiyografi yapıldı. Bu anjiyografi sırasında gastrointestinal sisteme reflüyü önlemek için gastroduodenal artere koil ile embolizasyon yapıldı. Ayrıca terapi planının bir parçası olarak akciğere ve gastrointestinal sisteme şant varlığını araştırmak amacı ile tüm hastalara hepatik arter perfüzyon sintigrafisi uygulandı. Bu amaçla hepatik/çölyak anjiyografi sırasında intraarteriyel yol ile 150 MBq dozda ^{99m}Tc işaretli makroagregat albumin uygulandı. Takiben gamma kamera ile abdomen ve toraksın planar görüntüleri alındı. Planar görüntülerde karaciğer ve akciğerden ilgi alanları (ROI) çizilerek pulmoner şant fraksiyonu= (ROI akciğer/ ROI akciğer+ ROI karaciğer) formülü ile hesaplandı. Hepatopulmoner şantı %20'nin üzerinde olan hastalar pulmoner radyasyon fibrozisi gelişimini önlemek amacı ile çalışma dışında bırakılarak tedavi uygulanmadı. Tedaviye uygun olan hastaların ⁹⁰Y mikroküre tedavi dozları

vücut yüzey alanı metoduna göre; $Doz(GBq) = (BSA-0,2) + (\text{tümör volümü/total volüm})$ şeklinde hesaplandı. Reçine mikrosferler, hepatik arteriyel kateterizasyon ile floroskopi eşliğinde intraarteriyel olarak enjekte edildi. Mikrokürelerin karaciğerde mevcut lezyonlarda tutulduğunu ve karaciğer dışına kaçak olmadığını doğrulamak amacı ile uygulama sonrası 2.-6. saatlerde gamma kamera ile tüm vücut planar görüntüleri elde edildi. Tüm hastalar tedavi sonrası postembolizasyon sendromu açısından bir gecelik yakın gözlem için hastaneye yatırıldı ve hastalara semptomatik tedavi (NSAI, antiemetik ve H2 reseptör antagonisti) uygulandı.

3.2. Takip

Tedavi öncesi karaciğer metastazlarının belirlenmesi ve karaciğerdeki tümör yerleşimi, büyüklük ve sayısını saptamak amacıyla hastaların var olan BT, MR ve PET incelemeleri değerlendirildi. Hastalara tedaviden önce ve tedavi sonrası 6. haftada PET-BT incelemesi yapıldı. Bütün hastalara tedavi sonrası BT incelemesi önerildi ancak hastaların genelde şehir dışındaki başka merkezlerden gelmesi ve yine genelde terminal dönem hastası olması nedeniyle çoğunlukla tedavi sonrası BT incelemelerine ulaşmak mümkün olmadı.

3.3. Tedavi Yanıtı

Tedaviye yanıtı değerlendirmek amacı ile tedavi öncesi ve sonrası yapılan ^{18}F -FDG PET-BT incelemelerinde izlenen aktivite tutulumları vizüel ve semikantitatif olarak değerlendirildi. Buna göre tümör boyutunda ve aktivite tutulumunda azalma olması tedaviye “yanıt var”, tutulumunda azalma olmaması veya yeni gelişimli alanların görülmesi tedaviye “yanıt yok” olarak değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 20.0.0 kullanılarak yapıldı. Ortalama ve medyan kümülatif sağkalım analizi Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. Sağkalım sürelerinin karşılaştırılmasında log Rank (Mantel-Cox) testi kullanıldı. “ $p < 0.05$ ” değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Haziran 2008 ile Ekim 2013 tarihleri arasında 59 hastaya toplam 70 kez intraarteriyel ⁹⁰Y mikroküre tedavisi uygulandı. Hastaların ortalama yaşı 60±10,4 (aralık: 32-85) olarak hesaplandı. Hastaların 36'sı erkek, 21'i kadındı. Primer tümör 47 hastada kolonda, 10 hastada rektumda saptanmıştı. Tedavi öncesi BT, MR ve PET- BT incelemelerinde, 27 hastada ekstrahepatik tutulum saptandı. Hastaların 47'sinde bilobar hastalık mevcuttu. Radyoembolizasyon tedavisi öncesi tüm hastalar sistemik kemoterapi almıştı. Karaciğerdeki metastazlara yönelik tedavi öncesi 9 hastaya radyofrekans ablasyon, 1 hastaya alkol enjeksiyonu, 3 hastaya cerrahi rezeksiyon ve 1 hastaya kemoembolizasyon yapılmıştı.

4.1. Radyoembolizasyon

Mikroküre tedavisi, 37 hastada karaciğer tek lobuna (29 sağ, 8 sol), 22 hastada her iki lobuna uygulandı. Onbir hastaya ikinci seans radyoembolizasyon tedavisi yapıldı. Ortalama doz 1.59 GBq olarak hesaplandı. Tedavi öncesi medyan değerler AST için 32 U/L, ALT için 24 U/L, bilirubin için 0.7 mg/dl'ydi.

4.2. Toksikite

Radyoembolizasyon sonrası neredeyse tüm hastalarda değişik derecelerde tedaviye bağlı yan etkiler görüldü. Hastalardan ikisi tedavi sonrası 5. ve 12. günde kaybedildi. Bu iki hasta çalışmadan çıkarıldı. Hastalardan birine endoskopiyle gastrik ülser tanısı kondu. Diğer hastalarda karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi 1 aydan kısa süren yan etkiler mevcuttu.

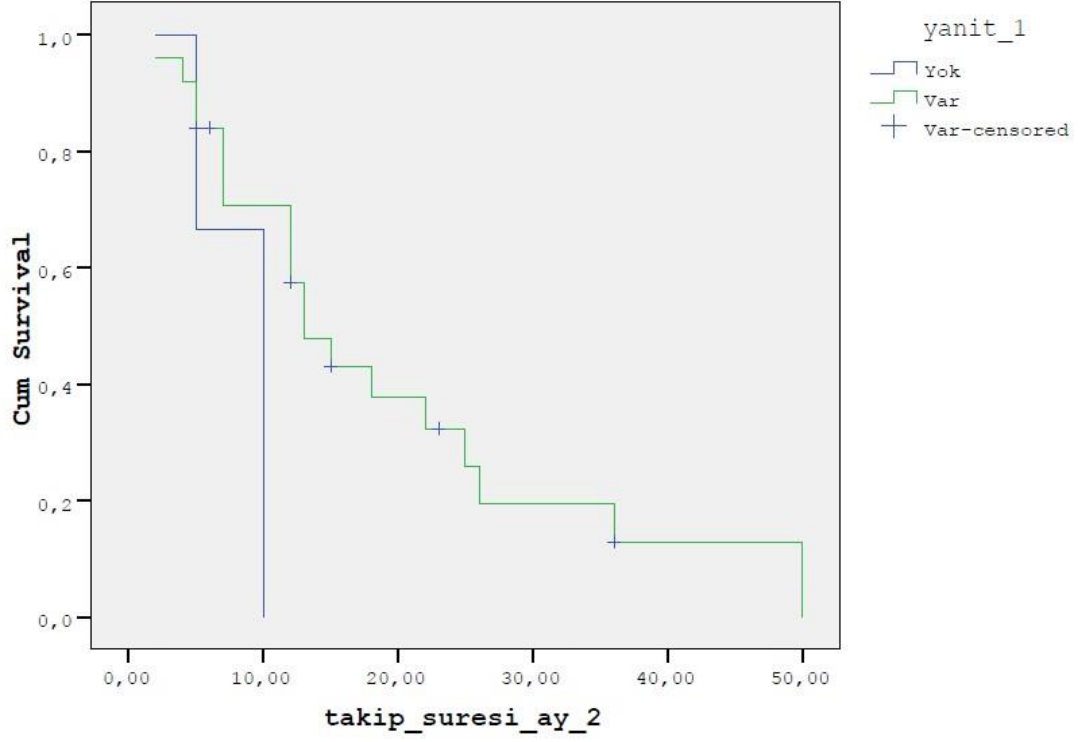
4.3. Tedavi Yanıtı ve Sağ kalım

Tedavi yanıtını değerlendirmek amacı ile 28 hastaya tedaviden önce ve tedaviden 6 hafta sonra ¹⁸F-FDG PET-BT incelemesi yapıldı. İki hastanın tedavi öncesi ve sonrası abdominopelvik BT'si, 1 hastanın tedavi öncesi ve sonrası abdomen MRG incelemesi elde edilebildi. Genel sağ kalım süresi tüm hastalar için ortalama 13.2 ay olarak bulundu. Medyan sağ kalım süresi ise 9 ay olarak hesaplandı. 57 hastanın 49'u (%86) kaybedildi, 8 hasta (%14) takip sürecinde yaşıyordu.

Tedavi öncesi ve sonrası ¹⁸F-FDG PET-BT ile değerlendirilen 28 hastanın 25'inde tedaviye yanıt vardı, 3'ünde yanıt yoktu. Bu 28 hastanın 22'si takipler sırasında kaybedildi. Tedaviye cevap veren grubun ortalama sağ kalım süresi 19,3 ay, tedaviye cevap vermeyen grubun ortalama sağ kalım süresi 8.3 ay, genel sağ kalım süresi ortalama 18,1 ay olarak hesaplandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,042$) (Şekil 3).

BT ve MRG ile değerlendirilen 3 hastanın 1'inde PY (parsiyel yanıt), 1'inde SH (stabil hastalık) ve 1'inde PH (progresif hastalık) saptandı (Şekil 4). Hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Survival Functions



Şekil 3. FDG-PET BT'de tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arasında sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır



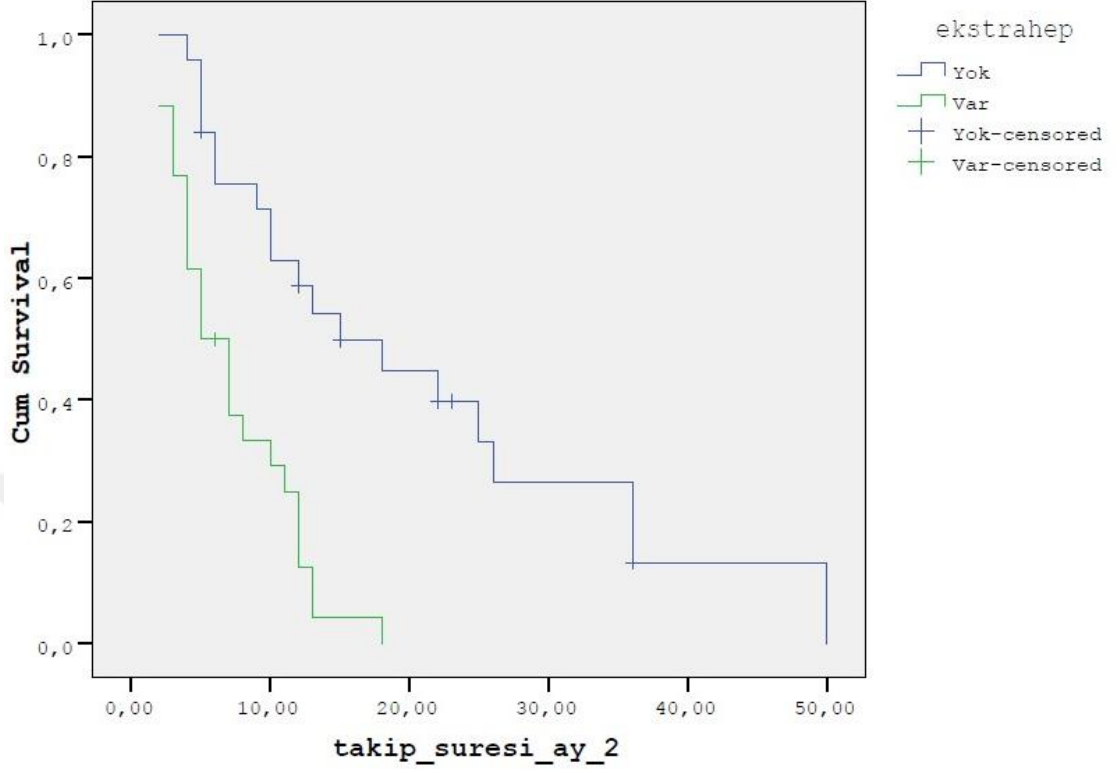
Şekil 4. Karaciğer sağ ve sol lobda izlenen lezyonların radyoembolizasyon öncesi (a) ve sonrası (b) geç dönem BT görüntülerinde lezyonlarda belirgin küçülme görülüyor

Primer tümör 47 hastada kolonda, 10 hastada rektumda saptanmıştı. Primer tümörü kolonda olan hastaların ortalama sağ kalımı 11.4 ay, rektumda olanların ise 22.8 ± 7.1 'di. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,125$).

57 hastanın 40'ı 65 yaşın altında, 17'si ise 65 yaşın üzerindekiydi. İki grup arasındaki fark sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,921$). Kadın ve erkek hastalar arasında da sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,693$).

Tedavi öncesi BT, MR ve PET-BT incelemeleri değerlendirilirken, 26 hastada ekstrahepatik tutulum saptanmıştı. Ekstrahepatik tutulum saptanan hastaların ortalama sağ kalım süresi 21 ± 3.3 ay, tutulum olmayan hastaların ise 7.1 ± 0.8 ay idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$) (Şekil 5).

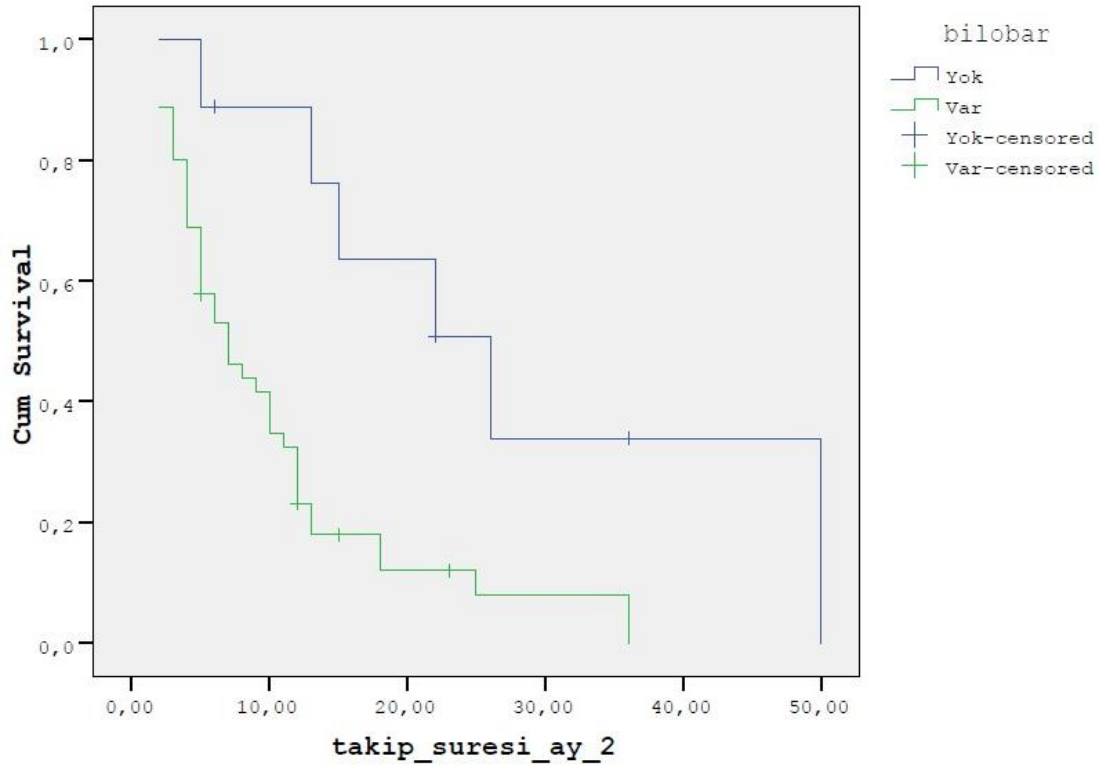
Survival Functions



Şekil 5. Ekstrahepatik tutulumu olan ve olmayan gruplar arası sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır

Hastaların 45'inde bilobar hastalık mevcuttu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$) (Şekil 6).

Survival Functions



Şekil 6. Bilobar tutulumu olan ve olmayan gruplar arası sağ kalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser tüm dünyada kansere bağlı en sık ölüm nedenlerinden biridir. En sık metastaz karaciğere olur, hastaların %25'inde tanı anında karaciğer metastazı mevcuttur (64). Kolorektal kanserli hastaların %90'ının ölüm nedeni, hepatik tümör yayılımına bağlı gelişen karaciğer yetmezliğidir (65, 66). Uygun olduğunda, izole hepatik metastazların standart tedavisi cerrahi rezeksiyondur (53). Ancak hastaların yalnızca %10-15'i cerrahi rezeksiyon için uygun bulunmaktadır (67).

Son yıllarda kemoterapideki gelişmeler ve yeni biyolojik ajanların geliştirilmesi tedaviye yanıt oranlarını arttırmıştır. Daha çok sayıda hastada tümör yayılımında cerrahi rezeksiyona izin verilebilecek kadar gerileme görülmektedir. Ancak yine de metastatik hastaların geri kalan büyük çoğunluğu için karaciğerdeki metastatik hastalığı kontrol amacıyla ek tedavi yöntemleri gerekmektedir.

Yttrium- 90 tedavisi, tüm dünyada yirmi yıldan uzun süredir kullanılan karaciğere yönelik lokal bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem bir brakiterapi çeşididir. Bu tedavi şeklinde normal karaciğer parankimi ve tümör dokusunun fizyolojik kanlanma farklılığından faydalanır. Normal parankimal hücreler büyük oranda portal venden kanlanırken, malign tümörlerin (primer veya metastatik) kanlanması hepatik arterden olur.

Martin ve ark.'nın (68) medyan yaşı 63 olan 24 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %54'ünde ekstrahepatik hastalık, %67'sinde bilobar hastalık mevcuttur. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında ekstrahepatik hastalığı olanların oranı benzerken, bilobar hastalığı olanların oranı belirgin düşüktür. Bu durum, ortalama sağkalımın (14 ay) bu çalışmada bizim çalışmamıza (13.2 ay) göre biraz daha uzun olmasını açıklayabilir. Bu çalışmada tedavi yanıtı RECIST kriterlerine göre belirlenmiştir ve hastaların hiçbirinde bu kriterlere göre tedaviye yanıt saptanmamıştır. Bu durum tedavi sonrası erken dönemde henüz tümörde morfolojik değişiklikler olmadan

fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile daha başarılı sonuçlar alınabileceğini göstermektedir.

Chua ve ark'ın (67) ortalama yaşı 64 olan 140 hasta üzerinde yaptığı çalışmada primer tümör lokalizasyonu, ekstrahepatik hastalık varlığı ve tedavi yanıtı sağkalım açısından bağımsız faktörler olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda da tedaviye yanıt olmamasının ve ekstrahepatik hastalık varlığının azalmış sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur. Ancak primer tümörün kolon ya da rektumda olmasının sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada radyoembolizasyon tedavisi ile birlikte kemoterapiye devam eden hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların çoğuna radyoembolizasyon tedavisi son dönem kurtarma tedavisi olarak verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalardan yalnızca ikisi tedavi sonrası cerrahi rezeksiyon şansı elde edebilmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuç radyoembolizasyon tedavisinin KRKM olan hastalarda KT ile kombine edilerek cerrahi eksizyon için bir köprü görevi görebileceğini göstermektedir.

Jakobs ve ark'ın (69) 41 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tedavi öncesi ve sonrası CEA değerleri ölçülmüş ve CEA değerlerindeki düşüşün artmış sağkalım süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. İleride merkezimizde takip edilecek hastalarda da tedavi öncesi ve sonrası CEA değerleri rutin laboratuvar tetkiklerine eklenebilir.

Türkmen ve ark'ın (70) primer ve metastatik karaciğer tümörü bulunan 61 hasta üzerinde yaptığı çalışmada KRKM'li hastaların ortalama sağkalımı bizim çalışmamızla benzer şekilde 14.4 ay olarak hesaplanmıştır.

Zerizer ve ark'ın (71) 121 metastatik lezyon üzerinde yaptığı çalışmada tedaviye yanıtı değerlendirmek için hem FDG PET-BT hem de kontrastlı BT incelemeleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda FDG PET-BT'de tedaviye yanıt veren hastaların progresyonsuz sağ kalım sürelerinde ve CEA değerlerindeki düşüşte tedaviye yanıt vermeyenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu çalışmada tedaviye erken yanıtı

değerlendirerek radyoembolizasyondan fayda görmeyen hastaların önceden belirlenebileceğinden bahsedilmiştir.

Seidensticker ve ark'ın (72) yaptığı çalışmada kontrateral karaciğer lobunun tedavisinin 6 ay sonra yapılmasının sağ kalımı olumsuz etkilemediği saptanmıştır. Bunun yanında tek seferde tüm karaciğere verilen tedavilerle karşılaştırıldığında iki seansa bölünen tedavilerde toksitenin daha az olduğu görülmüştür.

Yapılan çalışmaların bir kısmında hastaların tedavi öncesi ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumlarının kriterlerince 0-1 arasında olmasının artmış sağ kalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

RE ile TAKE kıyaslandığında; kemoterapi içermemesi ve verilen yerde lokal etki göstermesi nedeniyle RE, daha az sistemik toksisiteye sahiptir ve ayaktan 42 tedavi yöntemi olarak kullanılabilir, bu da RE'yi hem hastalar hem de doktorlar açısından daha da cazip kılmaktadır. Y90 saf bir β -parçacık yayıcıdır. Uygulanan dokuda, doku farkı, tümör tipi ya da hücre siklus dönemi gibi parametreleri gözetmeksizin nekroza sebep olur. Ancak TAKE ile kemoterapötik ajan enjekte edildiğinden, etkinliği o ajanın etki spektrumu ile orantılıdır. Tümör tipi, hücre metabolizma özellikleri, yüzey antijenleri, doku kanlanması gibi pek çok değişken, kemoterapötik ajanın etkisi üzerinde rol oynamaktadır. Sistemik yan etkileri vardır. Sonuç olarak; RE'nun bazı üstünlükleri olmakla beraber, her ikisi de benzer teknik ile uygulanmakta fakat farklı mekanizmalar ile etki etmektedir. Doğru endikasyon ve zamanlama ile kombine kullanımlarının, doğru dozların de uygulanması ile hasta yararı artacaktır.

Radyoembolizasyonun karaciğer tümör tedavi algoritmasındaki gerçek yeri (neoadjuvan/adjuvan terapi vs); sistemik kemoterapi veya yeni biyolojik ajanlarla kombinasyonu; radyasyonun tetiklediği tedavi edilen karaciğer lobu atrofisi ve kontrateral lob hipertrofisi; radyoembolizasyon (ayaktan tedavi yöntemi) maliyetinin, diğer tedavi maliyetleri ile karşılaştırıldığı ekonomik analizleri; belgelere dayandırmak için randomize, kontrollü, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte daha homojen hasta gruplarıyla çalışmak amacıyla, radyoembolizasyon yapılan hastalar; son dönem kurtama tedavisi olarak ⁹⁰Y tedavisi alanlar, sistemik kemoterapiyle kombine radyoembolizasyon tedavisi yapılanlar ve ilk basamak tedavi olarak ⁹⁰Y tedavisi alanlar olarak alt gruplarda toplanabilir.

Çalışmanın retrospektif özellikte olması, heterojen hasta grubu, bazı hastaların tedavi öncesi ya da sonrası tetkiklerinin başka merkezlerde yapılması ve bu nedenle görüntüleme yöntemlerindeki farklılıklar bu çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.



6. SONUÇLAR

Hepatik arter tedavileri, cerrahi yapılamayan kolorektal kanser karaciğer metastazlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış minimal invaziv yöntemlerdir. ⁹⁰Y ile radyoembolizasyon tedavisi özellikle tedaviye dirençli kolorektal kanser karaciğer metastazlarında etkin ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. ⁹⁰Y taşıyan mikrosferler tümöral yıkım için oldukça yeterli olan 100-150 Gy'lik bir radyasyonu tümör dokusuna iletebilir. Bu şekilde lokal tümör kontrolü sağlanmakta, tümör yükü azaltılmakta, klinik semptomlar gerilemekte ve umut verici sağ kalım süreleri elde edilmektedir. Optimal tedavi planını belirlemek için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Karaciğer tümör tedavisinde RE'nin gerçek yerinin belirlenmesi için yapılacak çalışmaların temelini uygun hasta seçimi, iyi terapi planı, uygun teknik, tedavi sonrası iyi planlanmış klinik ve radyolojik takipler oluşturmaktadır.

ÖZET

Kolorektal kanser karaciğer metastazlarında radyoembolizasyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada kolorektal kanser karaciğer metastazlarının tedavisinde ⁹⁰Y maddesinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Haziran 2008 ile Ekim 2013 tarihleri arasında kolorektal kanser tanısı alan ve karaciğer metastazı bulunan 57 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 60±10,4 olarak hesaplandı. Tedaviden önce hepatik ve renal testler yapıldı. Bilirubin değerlerine bakıldı. Akciğere kaçağı değerlendirmek için ^{99m}Tc-makroagregat albumin testi yapıldı. Tedavi dozları vücut yüzey alanı metodu ile hesaplandı ve tüm hastalara hepatik kateterizasyon ile resin mikrosferler uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar PET-BT, abdominopelvik BT - MRG ile değerlendirildi. Tedavi yanıtına göre hastalar tedaviye cevap verenler ve vermeyenler olarak gruplandı.

Bulgular: Tüm hastalar için genel sağkalım süresi 13.2±1,8 ay olarak hesaplandı. FDG PET-BT ile değerlendirilen hastalarda tedaviye cevap veren grubun ortalama sağkalım süresi 19.3±3,3 ay, tedaviye cevap vermeyen grubun ortalama sağkalım süresi ise 8.3±1,6 ay olarak bulunmuştur. Tedaviye cevap veren ve vermeyen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,042). Primer tümör lokalizasyonu, cinsiyet ve 65 yaş üstü ve altı hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ekstrahepatik hastalık varlığı ve bilobar tutulum azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur.

Sonuçlar: Kolorektal kanser karaciğer metastazlarında intraarteryel ⁹⁰Y tedavisi güvenli ve sağkalım üzerinde etkin bir tedavi yöntemidir. Tedavi yanıtı, fonksiyonel ve/veya morfolojik görüntüleme yöntemleri ile yapılabilmektedir. Yanıt değerlendirmesinde erken dönemde fonksiyonel, geç dönemde morfolojik görüntüleme yöntemleri daha faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, karaciğer metastazı, radyoembolizasyon, ⁹⁰Yttrium mikrosfer, bilgisayarlı tomografi, FDG PET-BT.

SUMMARY

Evaluation of the efficacy of radioembolization in colorectal cancer liver metastases.

Purpose: The aim of this study was to examine the efficacy of intra-arterial ⁹⁰Yttrium treatment in the management of colorectal cancer liver metastases unresponsive to other treatment.

Material and Method: Fifty seven (57) patients with colorectal cancer liver metastases, mean age 60±10,4 years were included. Before the treatment procedure, routine tests for renal and hepatic functions, bilirubin levels as well as ^{99m}Tc-macroaggregated albumin test to detect any leakage to the lungs were done. Treatment doses were calculated using body surface area method and all patients received ⁹⁰Y resin microspheres through hepatic artery catheter. FDG PET-CT and abdominopelvic computed tomography CT and MRG were done before and after treatment delivery. Based on their treatment response patients were divided into two groups as responders and nonresponders.

Results: For all patients overall survival was 13.2±1,8 months. Based on FDG PET-CT findings, overall survival was 19.3±3,3 for responders months and 8.3±1,6 months for non-responders. Based on FDG PET-CT early response, difference between two groups was found statistically significant (p=0,042). However, based on primary tumor site, sex or age (younger or older than 65 years old) overall survival difference was not found statistically significant. Extrahepatic or bilobar disease were associated with decreased overall survival.

Conclusions: Intra-arterial treatment with ⁹⁰Y has survival benefits in colorectal cancer liver metastases and safety procedure. Treatment response may be assessed functional and/or morphologic imaging modality. For treatment response, functional imaging in early period and morphologic imaging in late period may be more helpful.

Key words: ⁹⁰Yttrium microspher, radioembolization, colorectal cancer, liver metastases, computed tomography, FDG PET-CT.

KAYNAKLAR

1. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *The Journal of pathology*. 1986 Nov;150(3):195-203. PubMed PMID: 3806280.
2. Ariel IM. Radioactive Isotopes for Adjuvant Cancer Therapy; Animal Experimentation and Preliminary Results in Human Application. *Archives of surgery*. 1964 Aug;89:244-9. PubMed PMID: 14160151.
3. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2009 Nov;22(4):191-7. PubMed PMID: 21037809. Pubmed Central PMCID: 2796096.
4. McMichael AJ. Food, nutrition, physical activity and cancer prevention. Authoritative report from World Cancer Research Fund provides global update. *Public health nutrition*. 2008 Jul;11(7):762-3. PubMed PMID: 18462560.
5. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *Bmj*. 2000 Sep 30;321(7264):805-8. PubMed PMID: 11009523. Pubmed Central PMCID: 1118620.
6. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Dec 3;100(23):1672-94. PubMed PMID: 19033571. Pubmed Central PMCID: 2639291.
7. Janout V, Kollarova H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2001 Sep;145(1):5-10. PubMed PMID: 12415635.

8. American Cancer Society. Cancer facts & figures for African Americans. Atlanta, Ga.: American Cancer Society. v. p.
9. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nature clinical practice Oncology*. 2005 Sep;2(9):424-5. PubMed PMID: 16264992.
10. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):3-27. PubMed PMID: 15221985.
11. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool analysis. *Nature reviews Cancer*. 2005 Mar;5(3):199-209. PubMed PMID: 15738983.
12. de Jong AE, Morreau H, Nagengast FM, Mathus-Vliegen EM, Kleibeuker JH, Griffioen G, et al. Prevalence of adenomas among young individuals at average risk for colorectal cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2005 Jan;100(1):139-43. PubMed PMID: 15654793.
13. Boardman LA, Morlan BW, Rabe KG, Petersen GM, Lindor NM, Nigon SK, et al. Colorectal cancer risks in relatives of young-onset cases: is risk the same across all first-degree relatives? *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007 Oct;5(10):1195-8. PubMed PMID: 17702662. Pubmed Central PMCID: 2180165.
14. Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *The Surgical clinics of North America*. 2008 Aug;88(4):819-44, vii. PubMed PMID: 18672142.

15. Research. WCRFaAlfC. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research. 2007.
16. Papadopoulos N, Nicolaidis NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*. 1994 Mar 18;263(5153):1625-9. PubMed PMID: 8128251.
17. Wilmink AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1997 Apr;40(4):483-93. PubMed PMID: 9106701.
18. Jeter JM, Kohlmann W, Gruber SB. Genetics of colorectal cancer. *Oncology*. 2006 Mar;20(3):269-76; discussion 85-6, 88-9. PubMed PMID: 16629258.
19. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2005 Jan 12;293(2):233-4. PubMed PMID: 15644551.
20. Larson KD, Crowe RE, Maulwurf DA, Witherow JL. Use of polyelectrolytes in treatment of combined meat-packing and domestic wastes. *Journal - Water Pollution Control Federation*. 1971 Nov;43(11):2218-28. PubMed PMID: 5120422.
21. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and cancer*. 2008;60(2):131-44. PubMed PMID: 18444144. Pubmed Central PMCID: 2661797.
22. Sinha R. An epidemiologic approach to studying heterocyclic amines. *Mutation research*. 2002 Sep 30;506-507:197-204. PubMed PMID: 12351159.
23. Bazensky I, Shoobridge-Moran C, Yoder LH. Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening

- guidelines. *Medsurg nursing: official journal of the Academy of Medical-Surgical Nurses*. 2007 Feb;16(1):46-51; quiz 2. PubMed PMID: 17441631.
24. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, et al. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer causes & control: CCC*. 2007 Mar;18(2):199-209. PubMed PMID: 17206529.
 25. Botteri E IS, Raimondi S, Maisonneuve P,, AB. L. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(2):388–95.
 26. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, Gorchow A, Roy HK. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco: implications for screening. *Archives of internal medicine*. 2006 Mar 27;166(6):629-34. PubMed PMID: 16567601.
 27. Cappell MS. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. *The Medical clinics of North America*. 2005 Jan;89(1):1-42, vii. PubMed PMID: 15527807.
 28. Grem JL, Steinberg SM, Chen AP, McAtee N, Cullen E, Hamilton JM, et al. The utility of monitoring carcinoembryonic antigen during systemic therapy for advanced colorectal cancer. *Oncology reports*. 1998 May-Jun;5(3):559-67. PubMed PMID: 9538153.
 29. Read TE, Kodner IJ. Colorectal cancer: risk factors and recommendations for early detection. *American family physician*. 1999 Jun;59(11):3083-92. PubMed PMID: 10392591.
 30. Aaltonen LA, Hamilton SR, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. *Pathology and genetics of tumours of*

the digestive system. LyonOxford: IARC Press;Oxford University Press (distributor; 2000. 314 p.

31. Dobrucalı A. Kolorektal kanserde sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anorektal bölge hastalıkları. Tasarım Yayıncılık, İstanbul2003. p. 395-412.
32. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Annals of surgery*. 1954 Jun;139(6):846-52. PubMed PMID: 13159135. Pubmed Central PMCID: 1609522.
33. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308. PubMed PMID: 15537574.
34. 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. *European journal of nuclear medicine*. 1997 Mar;24(3):293-8. PubMed PMID: 9143467.
35. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000 Sep 28;343(13):905-14. PubMed PMID: 11006366.
36. Soreide K, Berg M, Skudal BS, Nedreboe BS. Advances in the understanding and treatment of colorectal cancer. *Discovery medicine*. 2011 Nov;12(66):393-404. PubMed PMID: 22127110.
37. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology*. 2006 Sep;20(10):1161-76, 79; discussion 79-80, 85-6. PubMed PMID: 17024869.

38. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Kohne CH, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European journal of cancer*. 2006 Sep;42(14):2212-21. PubMed PMID: 16904315.
39. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *The British journal of surgery*. 1990 Nov;77(11):1241-6. PubMed PMID: 2253003.
40. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004 Apr 1;22(7):1209-14. PubMed PMID: 15051767.
41. Elias D, Sideris L, Pocard M, de Baere T, Dromain C, Lassau N, et al. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Annals of surgical oncology*. 2005 Apr;12(4):298-302. PubMed PMID: 15827682.
42. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, Allegra DP, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *The American surgeon*. 2006 Oct;72(10):875-9. PubMed PMID: 17058725.
43. Qian J. Interventional therapies of unresectable liver metastases. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011 Dec;137(12):1763-72. PubMed PMID: 21909952.

44. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2008 Jun;7(3):237-57. PubMed PMID: 18522878.
45. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002 Jul 15;53(4):810-21. PubMed PMID: 12095546.
46. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005 Oct;25 Suppl 1:S41-55. PubMed PMID: 16227496.
47. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer investigation*. 2009 Jul;27(6):682-90. PubMed PMID: 19219675.
48. Miller FH, Keppke AL, Reddy D, Huang J, Jin J, Mulcahy MF, et al. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. *AJR American journal of roentgenology*. 2007 Mar;188(3):776-83. PubMed PMID: 17312068.
49. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Jr., Kulik L, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2007 Jul-Aug;30(4):571-92. PubMed PMID: 17516113.
50. Yip D, Allen R, Ashton C, Jain S. Radiation-induced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium microspheres in the treatment of metastatic colon cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004 Mar;19(3):347-9. PubMed PMID: 14748889.

51. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2008 Jan-Feb;28(1):101-17. PubMed PMID: 18203933.
52. 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. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR.* 2006 Aug;17(8):1251-78. PubMed PMID: 16923973.
53. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007 Oct 10;25(29):4575-80. PubMed PMID: 17925551.
54. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology.* 1982 Dec;5(6):649-55. PubMed PMID: 7165009.
55. Sebastian AJ, Szyszko T, Al-Nahas A, Nijran K, Tait NP. Evaluation of hepatic angiography procedures and bremsstrahlung imaging in selective internal radiation therapy: a two-year single-center experience. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2008 May-Jun;31(3):643-9. PubMed PMID: 18273668.
56. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000 Feb 2;92(3):205-16. PubMed PMID: 10655437.

57. Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR American journal of roentgenology*. 2007 Mar;188(3):768-75. PubMed PMID: 17312067.
58. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Jr., Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006 Jun 1;65(2):412-25. PubMed PMID: 16690429.
59. Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2007 Nov;18(11):1375-82. PubMed PMID: 18003987.
60. Atassi B, Bangash AK, Lewandowski RJ, Ibrahim S, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2008 May;19(5):691-7. PubMed PMID: 18440457.
61. Szyszko T, Al-Nahhas A, Tait P, Rubello D, Canelo R, Habib N, et al. Management and prevention of adverse effects related to treatment of liver tumours with 90Y microspheres. *Nuclear medicine communications*. 2007 Jan;28(1):21-4. PubMed PMID: 17159545.
62. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, Angos R, Subtil JC, Fernandez-Urien I, et al. Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors. *The American journal of gastroenterology*. 2007 Jun;102(6):1216-20. PubMed PMID: 17355414.
63. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995 Nov 1;33(4):919-24. PubMed PMID: 7591903.

64. Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH, Cohen AM. Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis. *Seminars in surgical oncology*. 1996 Jul-Aug;12(4):219-52. PubMed PMID: 8829283.
65. Nagorney DM, Gigot JF. Primary epithelial hepatic malignancies: etiology, epidemiology, and outcome after subtotal and total hepatic resection. *Surgical oncology clinics of North America*. 1996 Apr;5(2):283-300. PubMed PMID: 9019352.
66. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Nov 20;23(33):8490-9. PubMed PMID: 16230676.
67. Chua TC, Bester L, Saxena A, Morris DL. Radioembolization and systemic chemotherapy improves response and survival for unresectable colorectal liver metastases. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011 May;137(5):865-73. PubMed PMID: 20859640.
68. Martin LK, Cucci A, Wei L, Rose J, Blazer M, Schmidt C, et al. Yttrium-90 radioembolization as salvage therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Clinical colorectal cancer*. 2012 Sep;11(3):195-9. PubMed PMID: 22277350. Pubmed Central PMCID: 3839284.
69. Jakobs TF, Hoffmann RT, Dehm K, Trumm C, Stemmler HJ, Tatsch K, et al. Hepatic yttrium-90 radioembolization of chemotherapy-refractory colorectal cancer liver metastases. *Journal of vascular and interventional radiology: JVIR*. 2008 Aug;19(8):1187-95. PubMed PMID: 18656012.
70. Turkmen C, Ucar A, Poyanli A, Vatankulu B, Ozkan G, Basaran M, et al. Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic

liver disease. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2013 Sep;28(7):534-40. PubMed PMID: 23647219.

71. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, et al. The role of early (1)(8)F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after (9)(0)Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012 Sep;39(9):1391-9. PubMed PMID: 22644713.
72. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schutte K, Malfertheiner P, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using (90)Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012 Oct;35(5):1109-18. PubMed PMID: 22037709.