



# HCC Tedavisinde Radyoembolizasyon

## Radioembolization in the Treatment of HCC

© Murat Cantasdemir

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Öz

Hepatosellüler karsinom (HCC) en sık görülen primer karaciğer kanseridir. Her yıl yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Lokal tedavi seçenekleri arasında son yıllarda geniş uygulama alanı bulan Y-90 radyoembolizasyon uzun dönem sonuçları yayınlanmış etkin ve güvenli bir lokoregional tedavi yöntemidir. Barcelona Clinic Liver Cancer kılavuzuna göre rezeksiyona ve ablasyona uygun olmayan erken evrelerde, orta evrede transarterial kemoembolizasyon alternatifi olarak, geç evrede ve portal ven trombozu varlığında uygulanabilmektedir. Y-90 radyoembolizasyon lokal tümör kontrolü sağlayarak küratif tedaviler olan rezeksiyon ve transplantasyona köprüleme ve down-staging, radyasyon segmentektomi ile küratif amaçlı ve radyasyon lobektomi ile hipertrofi gibi uygulamalar ile HCC tedavisinde çok yönlü bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Yttrium-90, radyoembolizasyon, hepatosellüler karsinom

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common form of primary liver cancer and causes significant morbidity and mortality. Y-90 radioembolization has been shown to be a safe and efficacious loco-regional treatment with long-term results for patients with HCC. Based on Barcelona Clinic Liver Cancer classification, Y-90 radioembolization is a solution in unresectable and unablatable cases in early stages, in intermediate-late stages as an alternative to transarterial chemoembolization, and in patients with portal vein invasion. Y-90 is a versatile tool with multiple uses including downstaging of patients for curative treatments, providing tumor control as a bridge to transplant or resection, curative therapy when used as segmentectomy, and left lobar hypertrophy in the setting of radiation lobectomy.

**Keywords:** Yttrium-90, radioembolization, hepatocellular carcinoma

### Giriş

Hepatosellüler karsinom (HCC) primer karaciğer kanserinin en sık görülen tipidir ve dünya çapında her yıl yaklaşık 700.000 yeni olgu bildirilmekte ve 600.000 olguda ölüme neden olmaktadır (1,2,3). Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) kılavuzuna göre; çok erken ve erken evredeki (BCLC 0-A) olgular rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavilere adaydır (Şekil 1) (4). Maalesef, çok az sayıda HCC olgusu bu erken evre ile başvurabilmektedir, günlük klinik pratikte genellikle ileri evrelerde olan HCC olguları ile karşılaşırız. Rezeksiyona uygun olmayan erken evre olgularda radyofrekans ablasyon (RFA) ve RFA'ya uygun olmayan olgularda ise transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) uygulaması

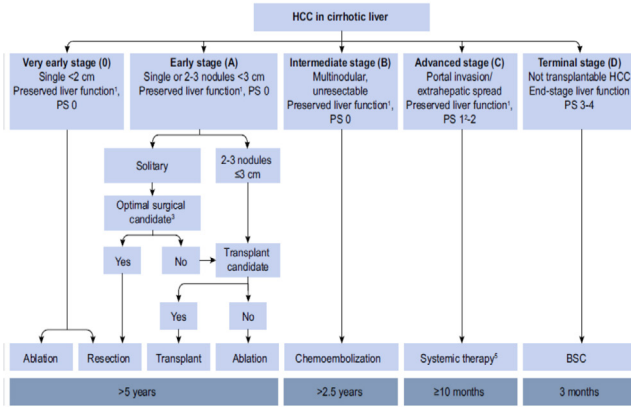
şeklinde evre atlama (stage migration) söz konusu olmaktadır. Orta evredeki (intermediate stage; BCLC B) olgularda kılavuza göre standart tedavi TAKE'dir (Şekil 1). Ancak, son yıllarda yttrium-90 (Y-90) transarteriyel radyoembolizasyon (Y-90 RE) alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmıştır. Birçok çalışma Y-90 RE tedavisinin semptomatik-palyatif kullanımından tam tümör nekrozu ile küratif kullanımına dek olan bir skalada etkinliğini ve güvenilirliğini vurgulamaktadır. Şimdi, Y-90 RE tedavisinin kısaca tarihsel gelişiminden bahsettikten sonra, bu çalışmalara göz atarak, kanıta dayalı tıp pratiğine ters düşmeden HCC tedavisinde Y-90 TARE'nin yerini (ki BCLC dahil hala birçok kılavuzda olmasa da!) inceleyelim.

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Murat Cantasdemir, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Girişimsel Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**E-posta:** cantasdemir@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1795-9635

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.



**Şekil 1.** 2018 yılına ait modifiye BCLC evreleme ve tedavi strateji kılavuzu. Preserved liver function<sup>1</sup>: Child-Pugh A ve asit yok

BCLC: Barselona klinik karaciğer kanseri

## Tarih

1965 yılında, Ariel, çölyak arterden Y-90 uyguladığını tanımlamış ve ardından 4 olguda bu tedavi yöntemini kullanmıştır. Minimal komplikasyon ve semptomatik iyileşmeden bahsetmiştir (5).

1967 yılında, Simon ve ark. nöroendokrin tümör karaciğer metastazı olan 5 olguda intra-arteryel Y-90 tedavisi uygulamış, 2 olguda mide komplikasyonu gelişmiş ve sonuçların iyi olmadığını bildirmiştir (6).

1973 yılında, Grady, kolon kanseri karaciğer metastazlı 25 olguda resin mikroküreler ile intra-arteryel Y-90 tedavisi sonucunda 17 olguda tümör boyutunda objektif küçülme saptamıştır (7).

Meade ve ark. tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada; 15-32 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin tümör içinde normal karaciğer parenkimine oranla 3 kat daha fazla kümelenildiğini ve 50 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin tümör içinde ve karaciğer parenkiminde eşit oranda kümelenildiğini 1989 yılında yayınlamışlardır (8). Daha sonraları, tümör-parenkim dağılımında optimal mikroküre boyutu karakterize edilmiştir (9).

1980'li yılların sonu ile 1990'lı yılların başında yeni geliştirilen cam mikroküreler (TheraSphere, BTG International Group, London, UK) ve resin mikroküreler (SIR-Spheres, Sirtex Medical Ltd., New South Wales, Australia) ile ilgili Faz I çalışmalar yayınlanmıştır (10,11).

Daha sonraları, doz belirleme çalışmaları (12,13,14) ile HCC olgularında cam mikrokürelerin güvenlik ve etkinliğinin ortaya konması ve yüksek doz radyasyonun selektif olarak düşük toksisite ile tümöre verilebileceğinin belirlenmesi sonucu 1999 yılında cam mikroküreler

tıbbi cihaz (humanitarian device exemption) olarak rezeksiyona uygun olmayan HCC tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

Faz 3 bir klinik çalışma ve diğer çalışmalar (15,16) ile kolorektal kanser karaciğer metastazında resin mikrokürelerin etkinliğinin ve güvenliğinin, kemoterapi ile Y-90 radyoembolizasyon (Y-90 RE) kombinasyonunun cevap ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) avantajlı olduğunun ortaya konması sonucu 2002 yılında kolorektal kanser karaciğer metastazında resin mikroküreler ile tedavi FDA onayı almıştır.

## Güvenlik, Etkinlik ve Uzun Dönem Sonuçlar

Y-90 RE'nin HCC tedavisindeki rolü ilk kez portal ven trombozu (PVT) olan olgularda ortaya konmuştur. Çünkü TAKE PVT varlığında süperselektif yapılmadığı sürece göreceli kontrendikedir. PVT olgularda TAKE uygulanırsa akut karaciğer yetmezliğine neden olabilir.

Salem ve ark., 2004 yılında yayınladıkları makalede, rezeksiyona uygun olmayan 15 PVT HCC olgusunda Y-90 cam mikroküreler ile yapılan tedavinin güvenli ve etkili olduğunu bildirmişlerdir. Olgular, Y-90 RE'yi iyi tolere etmiş, sadece 5 olguda grade 1-2 bilirubin toksisitesi gelişmiş, hiçbir olguda karaciğer yetmezliği görülmemiş ve PVT HCC tedavisinde Y-90 RE'nin güvenli olduğu ilk kez doğrulanmıştır (17).

Kulik ve ark. ise 2008 yılında yayınladıkları iki merkezli Faz II çalışmada; PVT olan ve olmayan 108 HCC olgusunda cam küreler ile Y-90 RE'nin güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (8). Radyasyona bağlı mide ve akciğer komplikasyonu izlenmemiş, asit ve bilirubin yüksekliği ana PVT olgularında daha fazla görülmüş, karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati veya tedaviye bağlı ölüm hiçbir olguda görülmemiştir. Olguların %42,2'sinde World Health Organization'a göre (WHO) ve %70'inde European Association for the Study of the Liver'a göre (EASL) parsiyel cevap elde edilmiştir (18).

İlk uzun dönem sonuç analizi Salem ve ark. tarafından 2010 yılında 291 HCC olgusunda cam küreler ile yapılan Y-90 RE çalışmasında ortaya konmuştur (19). Objektif cevap (komplet cevap + parsiyel cevap) oranı WHO'ya göre %42, EASL'ye göre %57, tüm olgularda progresyona kadar geçen zaman (TTP) 7,9 ay, ortalama sağkalım (OS) Child-Pugh A olgularda 17,2 ay ve Child-Pugh B olgularda 7,7 ay iken en kısa OS PVT olan Child-Pugh B olgularda 5,6 ay olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, OS ve TTP bulgularını Child-Pugh skoruna göre değerlendiren ilk yayındır (19).

Hilgard ve ark. uzun dönem sonuçları 2010 yılında 108 HCC olgusunda TTP 10 ay ve OS 16,4 ay olarak belirtmişlerdir (20).

Mazzaferro ve ark. ise 2013 yılında orta-ileri evre 52 HCC (BCLC B - BCLC C) olgusunda Y-90 RE tedavisinin etkinlik ve uzun dönem sonuçlarını bildiren ilk Faz II çalışmayı yayınladı. Ortalama 36 aylık bir takip süresince TTP 11 ay (PVT ve PVT olmayan olgularda belirgin fark yok), OS 15 ay ve objektif cevap oranı (ORR) %40,4 olarak belirtildi (21).

Bu uzun dönem bulgular, 2008 yılında yapılan sorafenib çalışması SHARP (22) ile (TTP 5,5 ay ve OS 10,7 ay) karşılaştırıldı ve kombinasyon tedavisi tartışılır oldu.

Gordon ve ark. 2018 yılında yayınladıkları retrospektif çalışmada 3 yılın üstünde sağkalımı olan (super survivor) Y-90 RE yapılan BCLC A-D evrelerdeki %40 multifokal 67 HCC olgusunun özellikleri ve prognostik faktörleri incelemişlerdir. Segmenter tedavi alan olguların lobar tedavi alanlara oranla daha uzun yaşadığı ve görüntüleme cevap izlenmesinin iyi bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (23).

Özet olarak; son 10 yılın literatürü ışığında rezeksiyona uygun olmayan HCC olgularında Y-90 RE'nin güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

### **Diğer Tedaviler ile Karşılaştırma**

Son yıllarda, Y-90 RE ile TAKE ve diğer lokoregional tedavileri karşılaştıran birçok çalışma yayınlandı.

Lobo ve ark. 2016 yılında yaptıkları 5 yayın ve 553 olgudan oluşan bir meta-analiz çalışmasında TAKE ile Y-90 RE arasında 4 yıla dek sağkalım süresi, komplet-parsiyel cevap oranları ve komplikasyon profili açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (24).

Bu bulgular 2014 ve 2015 yıllarında yapılan diğer meta-analizlerden (25,26) farklı idi. Bu fark muhtemelen analizlerin retrospektif olmasından kaynaklanmaktadır.

2016 yılında sonuçları yayınlanan 45 BCLC A ve B olgusunun TAKE ve Y-90 RE arasında randomize edildiği PREMIERE diye adlandırılan faz 2 çalışmada Y-90 RE grubunda TAKE grubuna oranla daha uzun TTP (26 ay vs. 6,8 ay) elde edildiği, OS için anlamlı bir fark olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Sağkalımda anlamlı bir fark olmamasına rağmen daha uzun TTP ve buna bağlı lokal kontrolün artması transplantasyon listesinden düşüşün azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, down-staging açısından avantaj sağlamak ve araştırmacılar tarafından önemle vurgulanmaktadır (27).

Bununla birlikte daha önce 2013 yılında yayınlanan bir makalede; Y-90 RE'nin TAKE'ye oranla daha az diare

ve hipoalbuminemiye neden olması ve daha iyi bir yaşam kalitesi (QoL) sunmasının transplant bekleyen olgular için iyi bir alternatif ve avantajlı bir durum oluşturduğu belirtilmektedir (28).

Daha önceleri 2009 yılında yayınlanan 86 olguluk bir çalışmada ise, United Network for Organ Sharing T3 HCC'den T2 HCC'ye down-staging açısından TAKE ve Y-90 RE karşılaştırıldığında Y-90 RE'nin üstünlüğü ortaya konmuştur. Parsiyel cevap oranı (%58) ve down-staging (%31) Y-90 RE grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (29).

Öte yandan, TAKE ile karşılaştırmının yanında diğer tedavi modaliteler ile de karşılaştırmalar yapılmıştır. Transplantasyona köprü için Y-90 RE ile stereotaktik vücut radyasyon terapisi (SBRT) ve RFA tedavilerinin karşılaştırıldığı 2016 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada Y-90 RE ile en yüksek komplet patolojik nekroz oranları (Y-90 RE/TAKE/RFA/SBRT: %75/%41/%60/%28,5) elde edildiği bildirilmiştir. Radyolojik cevap oranı da yine %33 ile Y-90 RE tedavisinde en yüksek oranda bulunmuştur. Grade 3 ve 4 toksisite oranları en yüksek TAKE ve RFA olgularında rapor edilmiştir (30).

Y-90 RE ile sorafenib kombinasyonu birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Kulik ve ark. 2014 yılında yayınladıkları güvenlik ve yan etki değerlendirme amaçlı randomize faz 1 çalışmada; Y-90 RE + sorafenib ile Y-90 RE karşılaştırması transplantasyon bekleyen 20 olguda yapılmıştır (18). Y-90 RE + sorafenib grubundaki tüm olgularda gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler (AE) nedeniyle sorafenib dozunun azaltılmasına gidilmiştir ve 3 olguda sorafenib kullanımı sonlandırılmıştır. Y-90 RE + sorafenib grubundaki 4 olguda peri-transplant (<30 gün) biliyer komplikasyon ve 3 olguda akut hücrel rejeksiyon gözlenmiştir. Bu gözlemler, transplantasyon adayı olan olgularda Y-90 RE + sorafenib kombinasyonu düşünürken çok dikkatli olmak gerektiğini ortaya koymuştur. Üç yıllık OS her iki grupta istatistiki olarak farklı bulunmamıştır (%72 vs %70) (31).

ileri evre HCC olgularında Y-90 RE etkinliği ile sorafenibin etkinliği 2017 yılında yayınlanan Faz III randomize SARAH adlı bir çalışmada belirtilmiştir. Daha önce iki kere TAKE yapılmış ve başarılı olunamamış lokal ileri (BCLC C) 459 olgu sorafenib grubu ve Y-90 RE grubu olarak randomize edilmiş ve primer endpoint olarak OS ve sekonder endpoint olarak PFS, TTP, ORR, AE ve QoL belirlenmiştir. Sonuç olarak; OS her iki grupta farklı bulunmamış (9,9 vs. 8,0 ay), PFS her iki grupta benzer, ORR Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, AE

(halsizlik, hematolojik, diare, karın ağrısı, dermatolojik) sorafenib grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (32).

Daha güncel olarak 2018 yılında yayınlanan Faz III randomize SIR ve NIB adlı bir çalışmada vasküler invazyon (+/-) lokal ileri 360 HCC olgusunda Y-90 RE etkinliği ile sorafenibin etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer endpoint olarak OS ve sekonder endpoint olarak PFS, ORR, toksisite ve QoL belirlenmiştir. Sonuç olarak; OS her iki grupta farklı bulunmamış (8,8 vs 10,0 ay), PFS her iki grupta benzer, ORR Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, toksisite ve AE sorafenib grubunda iki kat daha yüksek olarak bulunmuştur (33).

Yukarıda bahsedilen bu iki faz 3 çalışmaya göre ileri evre HCC olgularında OS açısından Y-90 RE'nin sorafenibe üstünlüğü kanıtlanamamış, ancak ORR, AE ve QoL yönünden Y-90 RE'nin üstün olduğu ortaya konmuştur. Ancak, bu çalışmalarda enjekte edilen Y-90 radyasyon dozu hesaplanmış olup gerçek tümör dozu hakkında hesaplamalar yapılmamıştır ki asıl tedavi cevabını belirleyen tümöral dozdur (34). Y-90 dozu üzerine odaklanmak ve daha iyi bir dozimetrik çalışma ile daha iyi sonuçlar alınması muhtemeldir.

Henüz kesin sonuçları çıkmamış olan SORAMIC adlı randomize kontrollü faz 2 çalışmada 529 lokal ileri evre TAKE'ye uygun olmayan HCC olgusunda Y-90 RE + sorafenib ile sorafenib karşılaştırması yapılmaktadır. İlk öncül sonuçlara göre; OS farklı bulunmamış, muhtemel OS yararı görece genç (<65 yaş), non-alkolik siroz veya sirotik olmayan subgrup olgularda elde edilmektedir (35).

### Radyasyon Segmentektomi ve Radyasyon Lobektomi

Cerrahi rezeksiyon ve ablasyon küratif tedavileri oluşturmak ile birlikte uygun olmayan olgularda lobar dozu segmenter olarak vermek Y-90 RE'de küratif endeksi yükselten bir yöntem halini almaktadır. Bu yönteme "radyasyon segmentektomi" denilmektedir. Tümöral doz hesaplanmakta ve çevre non-tümöral parenkim korunmaya çalışılmaktadır (Şekil 2).

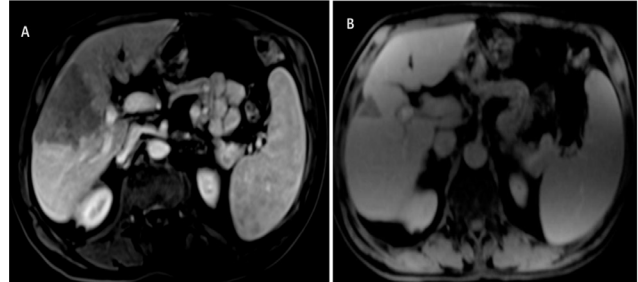
İlk çalışma Riaz ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanmıştır, ≤2 segmente selektif olarak ortalama uniform 512 Gray (Gy) ve non-uniform 210 Gy doz uygulanmıştır (36). Cevap oranı WHO'ya göre %59, EASL'ye göre %81 gibi yüksek olup toksisite oldukça düşüktür ve hiçbir olguda radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği (RILD) görülmemiştir (36).

Tedavi görmemiş ≤5 cm soliter HCC 102 olgu ile

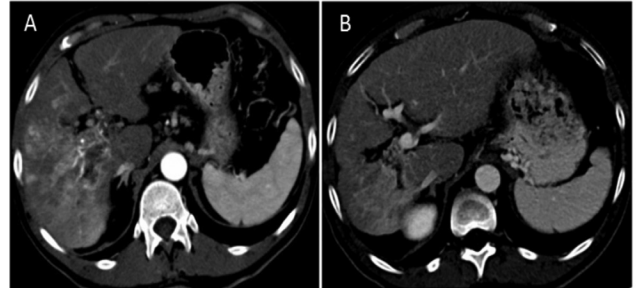
yapılan çok merkezli bir radyasyon segmentektomi çalışması 2014 yılında yayınlanmıştır. Komplet cevap, parsiyel cevap ve stabil cevap oranları sırasıyla %47, %39 ve %12 olarak solid tümörlerde bağımsızlık modifiye yanıt değerlendirme kriterleri (mRECIST) kriterlerine göre gerçekleşmiştir. Ortalama TTP'ye 33,1 ay olup 1/3 olgu transplantasyon olabilmiş ve bu olgularda patolojik nekroz oranları %90-%100 arasında bildirilmiştir (37).

Daha güncel 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada ≤5 cm soliter HCC radyasyon segmentektomi (RS) uzun dönem sonuçları; TTP 2,4 yıl, OS 6,7 yıl ve 5 yıllık OS oranı %75 olarak gelmiştir. Bu sonuçlar rezeksiyon, RFA ve transplantasyon gibi küratif yöntemler ile karşılaştırılabilir sonuçlardır (38).

Segmenter TAKE (sTAKE) ile Y-90 RS karşılaştırması yapan 2017 yılında yayınlanmış retrospektif bir çalışmada; 108 olguda ORR sTAKE için %58 ve Y-90 RS için %84, ortalama PFS sTAKE için 271 gün ve Y-90 RS için 564 gün ve lokal tümör kontrolü sTAKE için %70 ve Y-90 RS için %92 olarak bildirilmiş ve Y-90 RS'nin belirgin üstünlüğü vurgulanmıştır. Ancak, OS farklı



Şekil 2. Kontrastlı manyetik rezonans incelemesinde sağ lob segment 5 hepatosellüler karsinom (HCC) (A), radyasyon segmentektomi sonrası HCC boyutlarında belirgin gerileme ve nekroz ile birlikte segment 5 volüm azalması (B)



Şekil 3. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi incelemesinde sağ lobda heterojen kontrast tutan infiltratif hepatosellüler karsinom (HCC) ve sağ portal vende tümöral trombus (A), radyasyon lobektomi sonrası HCC boyutlarında belirgin gerileme, sağ lobda atrofi, sol lobda hipertrofi ve portal ven tümör trombusünde nekroz (B)



bulunmamıştır (39). Bu sonuçlar, <3 cm HCC olgularında sTAKE ile Y-90 RS karşılaştırması yapan 2018 yılında yayınlanan daha yeni bir çalışma ile de verifiye edilmiştir (40). OS farkı yaratmasa da Y-90 RS, cevap oranı ve ikincil tedavi zamanına dek olan sürenin uzunluğu ile avantaj yaratmaktadır.

Lobar RE ile ipsilateral atrofi ve kontralateral hipertrofi amaçlı uygulanan yöntemle “radyasyon lobektomi” (RL) denilmektedir (Şekil 3). Küratif cerrahi rezeksiyon aday olabilecek ancak geriye kalacak karaciğer volümü (small future liver remnant; FLR) yeterli olmayacak olgularda uygulanması düşünüldükçe tarif edilmiştir. Burada amaç; benzer volümetrik değişiklikler için standart tedavi yöntemi olan portal ven embolizasyonunda (PVE) (41) olduğu gibi cerrahi rezeksiyona köprüleme yapmaktır. Ancak, PVE uygulamasında hedef yalnızca ipsilateral parenkimal atrofi ile kontralateral hipertrofi iken Y-90 RL ise hedef ipsilateral parenkimal atrofi ile kontralateral hipertrofi yanında ipsilateral tümörün kontrol-tedavisi ve olası sağlıklı kontralateral lob metastazın engellenmesidir.

Y-90 RL ilk kez 2009 yılında yayınlanan bir makalede 20 olguluk bir seride tariflenmiştir. Olgularda sadece sağ lobda lokalize HCC lezyonlarına yapılan Y-90 RL sonrası %52 sağ lob atrofisi ve tümör nekrozu ile sol lobda %40 volüm artışı saptanmıştır. Uygulanan Y-90 dozları alışlagelmiş lobar dozlardan (80-150 Gy) farklı değildir. Buradaki hipotez radyasyona maruz kalan fibrozis gelişen ve atrofiye giden ipsilateral lobdan portal kanın kontralateral loba yönelmesi ile aynı zamanda ipsilateral lobda tümör kontrolünün sağlanmasıdır (42). Bu olgulardan çoğu transplant veya rezeksiyona gitmiştir ve 5 yıllık OS %46 olarak; direkt küratif tedavi uygulanabilen olgularda elde edilen 5 yıllık OS (43) ile karşılaştırılabilir bir seviyededir.

Diğer bir Y-90 RL çalışması 67 olguluk bir HCC serisinde zaman-hipertrofi analizinden bahsetmektedir. Ortalama FLR hipertrofi 9 ayda %45 olup PVE yöntemine göre daha yavaş geliştiği belirtilmiştir, ancak eşzamanlı tümör kontrolünün önemli bir avantaj olduğu vurgulanmaktadır. Üç aylık bir sürede ortalama tümör volümü belirgin olarak 134 cc'den 99 cc'ye, 9 ayda ise bu değer 56 cc'ye gerilemiştir. Bilindiği üzere PVT olgularında PVE kontrendikedir, bu analizde PVT olan olgularda yapılan Y-90 RL ile daha fazla kontralateral hipertrofi elde edilmiştir (Şekil 3) (44). Sol lobda progresyon %19 olguda gerçekleşmiş olup bu oran erken evre HCC RFA tedavisinde bir yıllık lokal rekürrens oranı (45) ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Özet olarak, FLR hipertrofisi ile birlikte lokal tümör kontrolü sağlanması rezeksiyona köprülemede Y-90 RL, PVE'ye potansiyel bir alternatiftir diyebiliriz.

### Sonuç ve Yorum

İlk kez 1965 yılında uygulanan Y-90 tedavisi, cam mikrokürelerin 1999 yılında HCC tedavisinde ve resin mikrokürelerin kolon karsinomu karaciğer metastazı tedavisinde kullanımı için FDA onayı almasıyla sıkça uygulanmaya başlamıştır. Anjiyografik teknik ve dozimetride gelişmelere paralel olarak son yıllarda Y-90 TARE BCLC kılavuzunda yer alması da BCLC kılavuzunun her evresinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Birçok çalışma Y-90 TARE tedavisinin semptomatik-palyatif kullanımından tam tümör nekrozu ile küratif kullanımına dek olan bir skalada etkinliğini ve güvenilirliğini vurgulamaktadır.

Y-90 RE'nin HCC tedavisindeki rolü ilk kez PVT olan olgularda ortaya konmuştur ve PVT HCC olgularında görece kontrendike olan TAKE tedavisine yeni bir alternatif sunulmuş ve PVT HCC olgularında etkin ve güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Uzun dönem sonuçların yayınlanması ve bu sonuçların tatminkar cevap oranlarını ve TTP sürelerini ortaya koyması etkin bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır.

Son yıllarda, Y-90 RE ile TAKE ve diğer lokoregional tedavileri karşılaştıran birçok çalışma yayınlandı. Bu yayınlarda Y-90 RE'nin TAKE'ye OS açısından üstünlüğü kanıtlanmasa da yan etkiler, QoL, cevap oranı, TTP ve down-staging açısından daha iyi sonuçlar elde edildiği vurgulanmıştır.

İleri evre HCC olgularında sorafenib ile Y-90 RE karşılaştırmasında; OS her iki grupta farklı bulunmamış, PFS her iki grupta benzer, ORR ve QoL Y-90 RE grubunda belirgin olarak daha yüksek, yan etkiler ise sorafenib grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak, bu çalışmalarda enjekte edilen Y-90 dozu hesaplanmış olup asıl tedavi cevabını belirleyen gerçek tümöral doz hakkında hesaplamalar yapılmamıştır. Y-90 dozu üzerine, özellikle gerçek tümöral doz üzerine odaklanmak ve daha iyi bir dozimetrik çalışma ile daha iyi sonuçlar alınması muhtemeldir.

Rezeksiyon ve RFA için uygun olmayan soliter veya ≤2 segment lokalizasyonlu HCC olgularında lobar dozu segmenter olarak uygulamak mantığı ile oluşturulan RS ile yüksek tümöral nekroz oranlarına ulaşmak mümkün olmuştur. Y-90 RS küratif endeksi yükselten bir yöntem olmaktadır ve özellikle down-staging için etkinliği bilinir olmaya başlamıştır. Tümöral doz hesaplanmakta ve çevre

non-tümöral parenkim korunmaya çalışılmaktadır. Uzun dönem sonuçları rezeksiyon, RFA ve transplantasyon gibi küratif yöntemler ile karşılaştırılabilir sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sağ lobda HCC olan olgularda RL ile ipsilateral atrofi ve kontrateral hipertrofi elde ederek rezeksiyona köprüleme yöntemi de son yıllarda uygulanır olmuştur. Standart olarak uygulanagelen PVE tedavisinden en büyük farkı ve avantajı aynı zamanda tümör kontrolünü de sağlamasıdır.

Sonuç olarak; Y-90 RE down-staging, köprüleme, küratif ve palyatif uygulamalar ile HCC tedavisinde çok yönlü bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Doğru olgu seçimi, iyi anjiyografik teknik ve doz hesaplamasına odaklanmak ile gelecek yıllarda daha efektif olması beklenen bir tedavi olmak yolundadır. Daha fazla kanıt için daha fazla prospektif randomize ve iyi dizayn edilmiş çalışmalara da ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

### Kaynaklar

- Hesketh RL, Zhu AX, Oklu R. Radiomics and circulating tumor cells: personalized care in hepatocellular carcinoma? *Diagn Interv Radiol* 2015;21:78-84.
- Hesketh RL, Zhu AX, Oklu R. Hepatocellular carcinoma: can circulating tumor cells and radiogenomics deliver personalized care? *Am J Clin Oncol* 2015;38:431-436.
- Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med* 2012;4:19-37.
- European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
- Ariel IM. Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y-90 radiating microspheres). *Ann Surg* 1965;162:267-278.
- Simon N, Warner R, Baron M, Rudavsky AZ. Intra-arterial irradiation of carcinoid tumors of the liver. *Am J Roentgenol* 1968;102:552-561.
- Grady ED. Internal radiation therapy of hepatic cancer. *Dis Colon Rectum* 1979;22:371-375.
- Meade VM, Burton MA, Gray BN, Self GW. Distribution of different sized microspheres in experimental hepatic tumours. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:37-41.
- Anderson JH, Angerson WJ, Willmott N, Kerr DJ, McArdle CS, Cooke TK. Regional delivery of microspheres to liver metastases: the effects of particle size and concentration on intrahepatic distribution. *Br J Cancer* 1991;64:1031.
- Herba M, Illescas F, Thirlwell M, et al. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial y-90. *Radiology* 1988;169:311-314.
- Wollner I, Knutsen C, Smith P, et al. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer* 1988;61:1336-1344.
- Andrews JC, Walker SC, Ackermann RJ, Cotton LA, Ensminger WD, Shapiro B. Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up. *J Nucl Med* 1994;35:1637-1644.
- Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90y-microspheres. *J Nucl Med* 2000;41:1673-1681.
- Houle S, Yipp T-C, Shepherd F. Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with y-90 microspheres. *Radiology* 1989;172:857-860.
- Gray BN, Anderson JE, Burton MA, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres. *Aust N Z J Surg* 1992;62:105-110.
- Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, et al. Selective Internal Radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 1989;42:192-196.
- Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of yttrium-90 glass microspheres (therasphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:335-345.
- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
- Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
- Hilgard P, Hamami M, Fouly A, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: european experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741-1749.
- Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837.
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
- Gordon AC, Gabr A, Riaz A, et al. Radioembolization super survivors: extended survival in non-operative hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol* 2018;41:1557-1565.
- Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Interv Radiol* 2016;39:1580-1588.
- Ni J-Y, Xu L-F, Wang W-D, et al. Conventional transarterial chemoembolization vs microsphere embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:17206-17217.
- Zhang Y, Li Y, Ji H, Zhao X, Lu H. Transarterial y90 radioembolization versus chemoembolization for patients

- with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Trends* 2015;9:289-298.
27. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163.
  28. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1358-1365.
  29. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928.
  30. Mohamed M, Katz AW, Tejani MA, et al. Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2016;1:35-42.
  31. Kulik L, Vouche M, Koppe S, et al. Prospective randomized pilot study of y90 +/- sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:309-317.
  32. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.
  33. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, et al. SIR ve NIB: selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36.
  34. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, et al. Hepatocellular carcinoma tumor dose response after 90y-radioembolization with glass microspheres using 90Y-SPECT/CT-based voxel dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:451-461.
  35. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, et al. The impact of combining selective internal radiation therapy (SIRT) with sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the SORAMIC trial palliative cohort. *J Hepatol* 2018;68:102.
  36. Riaz A, Gates VL, Atassi B, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:163-171.
  37. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201.
  38. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radiation segmentectomy: potential curative therapy for early hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2018;287:1050-1058.
  39. Padia SA, Johnson GE, Horton KJ, et al. Segmental yttrium-90 radioembolization versus segmental chemoembolization for localized hepatocellular carcinoma: results of a single-center, retrospective, propensity score-matched study. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:777-785.
  40. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, et al. Radiation segmentectomy versus selective chemoembolization in the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:30-37.
  41. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:779-790.
  42. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1587-1596.
  43. Roxburgh P, Evans TRJ. Systemic Therapy of hepatocellular carcinoma: are we making progress? *Adv. Ther* 2008;25:1089-1104.
  44. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, et al. Radiation lobectomy: time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-1036.
  45. Kudo M. Early detection and curative treatment of early-stage hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:144-148.