



# İntrahepatik Kolanjiyosellüler Karsinomlarda Yttrium-90 ile İşaretli Mikroküre Tedavisi

## Treatment of Intrahepatic Cholangiocellular Carcinoma with Y-90 Labelled Microspheres

© Hüseyin Tuğsan Ballı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malign sürecidir. Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile %20'sini oluşturur. Cerrahi tedavi, günümüzde tek potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir, ancak hastaların sadece %30'u anatomik koşullar, yetersiz karaciğer rezervi veya eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmaktadır. Cerrahi tedavi uygulanamayan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, termal veya non-termal ablasyonlar, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır. Bununla birlikte, özellikle sistemik kemoterapi ile karşılaştırıldığında yan etkilerin az olması nedeniyle lokorejyonel tedaviler arasında yer alan yttrium-90 ile işaretli mikroküre tedavisi, özellikle son yıllarda öne çıkmaktadır.

Güncel çalışmaların birçoğu transarteriyel radyoembolizasyon tedavisinin İKK tedavisinde etkili olduğunu göstermekte ve bu tedavinin güvenli olduğunu artık kabul etmektedir. Ancak çalışmalar arasında hasta demografisi büyük farklılıklar göstermekte ve bu da tedavi etkinliği konusunda farklı sonuçların elde edilmesine yol açmaktadır. Bu durumun bireysel farklılıklar ve tümöral dokularda görülen biyolojik farklılıklar nedeniyle ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer, kolanjiyosellüler karsinom, mikroküre, yttrium-90

### Abstract

Intrahepatic cholangiocellular carcinoma (ICC) is a rapidly progressive malignancy of intrahepatic bile duct epithelium. ICC is the second most common primary malignant tumor of the liver which accounts for 10% to 20% of primary liver tumors. At the present time, surgery has been accepted as the only potential curative treatment method, however, only 30% of patients are eligible for surgical treatment because of anatomical situations, insufficient liver reserve, or concomitant comorbidities.

For ICC patients who are ineligible for surgical treatments, therapies like systemic chemotherapy, thermal or non-thermal ablations, and external radiotherapy are applied as an initial treatment. In addition, less side effects advantage over systemic chemotherapy, yttrium-90 marked microsphere treatment has been prominent especially in the last years.

The majority of the recent studies have proved the effectivity of yttrium-90 labelled microsphere treatment in ICC and accepted this treatment as a safe treatment. However, the variability of the patients' demographical features in these studies leads to different outcomes which is thought to be as a result of individual and biological discrepancies.

**Keywords:** Liver, cholangiocellular carcinoma, microsphere, yttrium-90

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Hüseyin Tuğsan Ballı, Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**E-posta:** tugsanballi@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5324-0097

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

## Giriş

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malignitesidir (1). Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile %20'sini oluşturur (1,2). İKK insidansı, 1975-1979 yıllarında 100.000'de 0,32'den, 1995-1999 yıllarında 100.000'den 0,85'e yükselmiştir (1). Günümüzde batı ülkelerinde erişkin popülasyonda insidansı 100.000'de 2,1'dir (3). Prognozu oldukça kötü olup, rezeke edilen hastalar dahil beş yıllık sağkalım %5'in altındadır (4). Cerrahi tedavi şu anda tek potansiyel küratif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir, ancak ne yazık ki hastaların sadece %30'u anatomik koşullar, yetersiz karaciğer rezervi veya komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmaktadır (5).

Rezeke edilemeyen hastaların medyan sağkalımının 6-12 ay olduğu bildirilmiştir. Cerrahi tedavi uygulanamayan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, termal veya non-termal ablasyon, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır (6). Palyatif tedaviler içinde sistemik kemoterapinin sunduğu yaşam beklentisi kısa olup sistemik toksik etkileri yüksektir (7). Bununla birlikte yan etkilerin az olması nedeniyle lokorejyonel tedaviler arasında yer alan yttrium-90 (Y-90) ile işaretli mikroküre tedavisi (YİMT) öne çıkmaktadır (8).

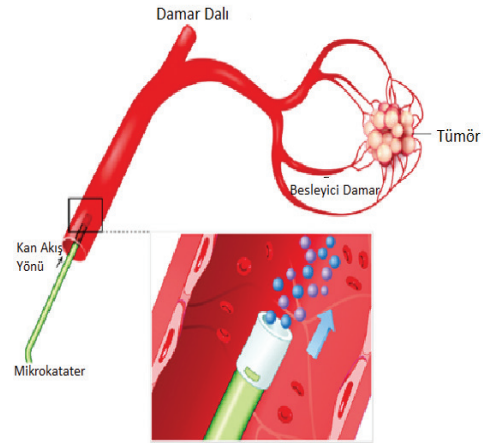
## Radyoembolizasyon Kavramı ve Tarihi

Radyasyona dayalı tümör tedavisi uzun zamandır bilinen ve birçok kanser türünde olduğu gibi karaciğer tümörlerinde de kullanılmış bir yöntemdir. Ancak karaciğer tümörlerinin tedavisi için radyasyon kullanımında bazı sınırlamalar vardır. Normal karaciğer dokusunun radyasyona toleransı sadece 30 Gy olmakla beraber tümörosidal doz 70 Gy'nin üzerinde olmalıdır. Radyasyonun hedefe yönelik olarak uygulanmaması durumunda sağlam olan karaciğer dokusunda ciddi hasarlara yol açacaktır. Bu nedenle YİMT'de karaciğer maligniteleri için güvenli ve başarılı radyasyon kullanımının koşulu hedefe yönelik olması, dolayısıyla sağlam karaciğer parankiminin korunmasıdır.

Tüm transkateter tedavi teknikleri, antikanser tedavinin selektif olarak uygulanmasını hedeflediğinden, bu tekniklerin radyasyona dayalı kanser tedavileriyle birleştirilmesiyle YİMT kavramı ortaya çıkmıştır (Şekil 1) (9).

İlk Y-90 uygulamaları 1960'lı yıllarda köpekler üzerinde yapılan bir çalışma ile duyuruldu. Daha

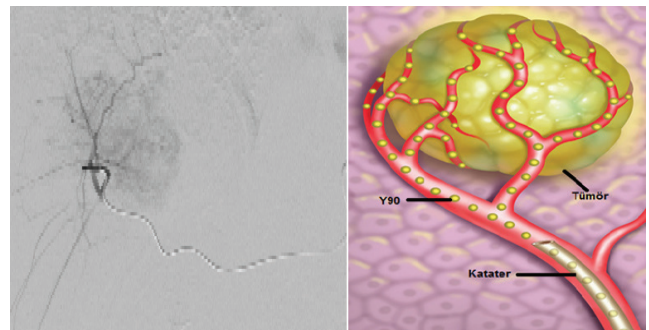
sonraki klinik çalışmalarda, opere edilemeyen pankreas, karaciğer, akciğer kanserlerinde YİMT teknikleri kullanıldı. Takip eden yıllarda intraarteriyel Y-90 mikroküre uygulamaları başlamış ve hepatic arter yoluyla karaciğer tümörlerinde elde edilen başarılar umut verici olmuştur. Bu araştırmalardan elde edilen veriler sayesinde intraarteriyel Y-90 mikroküre tedavisine olan ilgi artmıştır (10,11,12).



Şekil 1. Y-90 ile işaretli mikroküre tedavisi tekniği (13)

## Y-90 Radyoembolizasyon

Son yıllarda, radyoaktif mikropartiküllerinin infüzyonunu içeren yeni bir transarteriyel tedavi formu geliştirilmiş ve karaciğerin primer ve sekonder malignitelerinin tedavisi için umut vermiştir. Bu tedavi, karaciğer tümörlerinin beslenmelerini hepatic arterden alması prensibine dayanır. Tümör perfüzyonunun, çevreleyen karaciğer parankiminin perfüzyonundan birkaç kat daha fazla olması bu tedavi tedavinin etkinliğini artırmaktadır (14).



Şekil 2. Y-90 radyoizotop içeren mikrokürelerin transkateterarteriyel iletimi (15)

Y-90 tedavisi, bir selektif internal radyasyon tedavisi şeklindedir ve 20-60 mikron boyutlarındaki mikrokürelerin transkateter arteriyel iletimini içerir (Şekil 2) (14). Y-90 saf bir  $\beta$  yayıcıdır ve 64,1 saatlik bir fiziksel yarı ömre sahip kararlı Zr-90'a bozunur.  $\beta$  parçacıklarının ortalama enerjisi, 0,9367 MeV'dir. Dokudaki ortalama menzili 2,5 mm olup maksimum menzil 12 mm'dir. En büyük avantajı, eksternal radyasyon uygulamalarına kıyasla çok daha yüksek lokal dozlara ulaşan, örneğin 120 Gy'lik hedef dozlara ulaşılabilmesidir (16).

Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, ateş ve karın ağrısı ile birlikte post-embolizasyon sendromu YİMT'nin en sık görülen yan etkisidir. Hastaların %55'inde ortaya çıkabilir ve iki haftadan uzun sürmeyen, kendi kendini sınırlayan bir tablo sergiler. Ayrıca, biyokimyasal olarak, alkalen fosfataz, alanin transferaz ve bilirubindeki sınırlı yükselmeler de bu tedavinin olası normal yan etkileri arasındadır (9). YİMT'nin neden olduğu en önemli yan etkilerden diğerleri de Radyoembolizasyon (RE) kaynaklı karaciğer hastalığı (REILD), ve radyasyona bağlı pnömonisidir. Radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı, tümör ilerlemesi veya safra kanalı tıkanıklığı yokluğunda RE'den 1 ila 2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit olarak tanımlanmıştır (17). Etkilenen hastalarda transaminaz seviyelerinde bir değişiklik olmadan ve bariz biliyer dilatasyon veya tümör progresyonu olmadan total bilirubin, alkalenfosfataz ve  $\gamma$ -glutamiltanspeptidaz seviyeleri artar (18). Yaşamı tehdit eden çok ciddi bir yan etkidir. TARE tedavisini takiben %4 ile %6 sıklığında ortaya çıkabilmektedir. Radyasyon pnömonisi TARE'yi takiben görülebilen diğer ciddi bir yan etkidir. Görülme sıklığı daha az olup %1 civarındadır. Buradaki temel sorun hepatikarteriyel dolaşım ile pulmoner dolaşım arasında şant oluşmasıdır. Genellikle tedaviyi takiben 1 ile 2 ay sonra ortaya çıkar (18).

Günümüzde YİMT için kullanılan iki ana taşıyıcı mevcuttur: Cam bazlı mikroküreler (TheraSphere, MDS, Nordion, Ottawa, Ontario, Kanada) ve reçine bazlı mikroküreler (SIRSphere, Sirtex, Yeni Güney Galler, Avustralya) (17). Partikül başına, cam mikroküreler reçine parçacıklarından 50 kat daha yüksek aktivite taşır. Bu iki tür mikroküre tarafından taşınan aktivite miktarlarındaki farklılıklar, bir hedef bölgeye verilebilecek toplam radyoaktivite miktarını etkiler. Reçine mikro küreleri kullanılarak uygulanan YİMT'de genel olarak akım yavaşlaması görülürken, cam kürecikler tipik olarak hepatik arter akış dinamiklerini değiştirmez ve daha yüksek hedef dozlarda radyoaktivite uygulanmasına izin verir.

Her iki mikroküre arasında çeşitli farklılıklar olsa da YİMT'nin teknik olarak girişimsel bir işlem olduğu, kullanılan materyaller kadar girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanının deneyimi ve bilgi birikiminin önemli olduğu unutulmamalıdır. Tedavi edilmesi hedeflenen tümörün biyolojik ve patolojik özellikleri iyi bilinmeli, her hasta için ayrı tedavi protokolü hazırlanmalıdır.

### Kolanjiyoselüler Kanserde Y-90 Mikroküre Tedavisinin Klinik Sonuçları

YİMT tekniği ile her geçen gün artan sayıda bilimsel çalışma verileri paylaşılmaktadır (Tablo 1). YİMT ile tedavi edilmiş hasta grubu verileri ilk defa 2008 yılında İbrahim ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmaya cerrahiye uygun olmayan 24 hasta dahil edildi. Hastaların 17'si (%71) kemoterapi naif iken, 7'si (%29) YİMT öncesi kemoterapi almış hastalar idi. Hastaların lobar tutulum sayısı, ekstrahepatik metastazları gibi kriterleri göz önünde bulundurarak YİMT planlanmıştır. Dokuz hastaya bir, 9 hastaya iki ve 6 hastaya 2'den fazla sayıda YİMT uygulaması yapılmıştır. Çalışmanın sonunda medyan sağkalım süresinin ilk uygulanan Y-90 tedavisinden sonra 14,9 ay olduğu tespit edildi. Kemoterapi gören 7 hastada ilk tedaviden sonraki sağkalım süresi 4,4 ay iken, kemoterapi uygulanmayan 17 hastada bu süre 31,8 ay olarak bildirilmiştir (18).

Saxena ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında 25 hastaya uyguladıkları Y-90 tedavisinden sonra medyan sağkalım süresini 9,3 ay olarak bildirdi (19). Hoffman ve ark. 33 hastada ilk seans Y-90 uygulamasından sonra medyan sağkalım süresini 22 ay, Rafi ve ark. ise çalışmalarında medyan sağkalım süresini 11,5 ay olarak bildirdi (1,20). Hoffman ve ark. paylaştıkları verilerde hastalarının tanı konduktan sonraki medyan sağkalım sürelerinin 43,7 ay olduğunu bildirdi (16). Gangi ve ark. 81 hastaya uygulanan YİMT

**Tablo 1. Kolanjiyoselüler karsinom tedavisinde TARE kullanımı ile ilgili yapılmış çalışmalar**

Araştırmacı	Çalışma yılı	Hasta sayısı	Medyan sağkalım (ay)
İbrahim ve ark. (18)	2008	24	14,9
Saxena ve ark. (19)	2010	25	9,3
Hoffman ve ark. (20)	2012	33	22
Rafi ve ark. (1)	2013	19	11,5
Gangi ve ark. (21)	2015	81	12

TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon

ile medyan sağkalım süresini 1. seans tedavi sonrası 12 ay ve tanı sonrası medyan sağkalım süresini ise 21,4 ay olarak bildirdiler. (21).

Al-Adra ve ark. YİMT'nin etkinliği ve toksisitesi ile ilgili literatürdeki klinik kanıtları özetledikleri bir çalışmada, medyan sağkalım süresi ve radyolojik yanıtı primer, morbidite ve mortaliteyi ise sekonder hedef olarak kabul ederek sonuçları değerlendirmişlerdir (22). Al-Adra ve ark. toplam 298 hastayı bulan 12 çalışmayı medyan sağkalım oranı bakımından incelediğinde; 15,5 ay (minimum 7 ay, maksimum 22,2 ay) sağkalım süresi hesaplamıştır. Radyolojik yanıtla ilgili 6 çalışmada yeterli veri bulunmuştur. Radyolojik yanıt solid tümörlerde 3 aylık süre içinde yapılan takibe göre raporlanmıştır. Bu kriterlere göre hastaların %28'inde kısmi yanıt görülürken %56'sında stabil seyir olduğu bildirilmiştir (22). Aynı araştırmacılar inceledikleri çalışmalardan 8 tanesini YİMT ve morbidite-mortalite ilişkisi bakımından değerlendirilmiştir. Özellikle hedef dışı mikroküre akümüasyonu sebebiyle meydana gelen ülser ile plevral efüzyon ve asit müdahale gerektiren ciddi morbidite nedenleri olarak belirlenmiştir. En sık görülen morbidite nedenleri ise ateş, abdominal ağrı ve bulantı olarak bildirilmiştir. Bu çalışmalarda sadece bir ölüm rapor edilmiştir (22). Farklı çalışmalarda YİMT'yi takiben görülen yan etkiler raporlanmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre en sık görülen yan etki halsizlik (%33), karın ağrısı (%28) ve bulantı (%25) idi (17). Standart kemoterapiye yanıtız olan, nodüler ve infiltratif İKK'li 46 hastada, 92 tedavi içeren geniş bir prospektif seride cam mikroküreler kullanılmış olup soliter tümörlü hastalar için medyan sağkalım 14,3 aydı. Beş hastada (%10,9) YİMT sonrası küratif rezeksiyon amacıyla cerrahi rezeksiyon uygulandı. Tüm hastalarda işlemler iyi tolere edildi. Ancak karın ağrısı en sık bildirilen yan etkiydi ve hastaların %54'ünde mevcuttu (17).

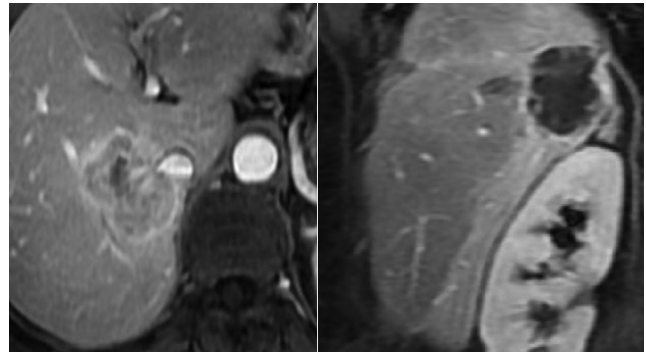
2014 yılında yayınlanmış faz 1 çalışmada, İKK veya karaciğer metastazı olan 17 hastada, cam mikroküreler kullanılarak uygulanan transarteriyel radyoembolizasyon ile kombine bir radyosensitizatör ajan olarak bilinen ve kolanjiyoselüler karsinomun standard sistemik kemoterapisinde kullanılan kapesitabin kullanımı araştırıldı. Sadece iki hastada doz sınırlayıcı toksisite tespit edildi. Bu sonuçlar, bazı kemoteropatik ilaçlar ile radyosensitizasyonun, Y-90 dozunun yükseltilmesi ve etkinliğinin artırılması için bir seçenek olabileceğini gösterdi (23).

Her ne kadar İKK'de YİMT etkinliğini araştıran çalışmaların sayısı her geçen gün artmış olsa da cerrahiye uygun olmayan İKK hastalarında dünyada ilk seçenek

olarak hala kemoterapi uygulanmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda medyan sağkalım oranı 6-12 ay olarak bildirilmektedir. Modern kemoterapi uygulamaları bu sağkalım oranında artış sağlamış olsa da medyan sağkalımı 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. İKK, safra kesesi kanseri olan 410 kişiden oluşan bir faz 3 çalışmasında, gemitabin ve gemitabin + sisplatin kombinasyonlu kemoterapi tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Gemitabin verilen grupta medyan sağkalım oranı 8,1 ay ve gemitabin + sisplatin verilen grupta 11,7 ay olarak bulunmuştur (4). Bu iki tedavi türü kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olsa da sağkalım süresini 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. ESMO kılavuzlarında opere edilemeyen İKK hastalarının ilk basamak kemoterapi uygulamasından sonra YİMT tedavisi almaya yönlendirilmesi tavsiye edilmektedir (24).

Transarteriyel yol ile kemoteropatik ajanın verildiği kemoembolizasyon (TAKE) İKK'de uygulanabilen farklı bir tedavi protokolüdür. TAKE ile YİMT'nin sağkalım üzerine etkilerinin kıyaslandığı çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada TAKE ve YİMT uygulaması yapılmış çalışmalar bir araya getirilerek bu tedavilerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar YİMT uygulanmış çalışmalarda tedaviye başladıktan sonra medyan sağkalım ortalamasını en az 9,3 ay ve en fazla 16,3 ay olarak bildiren çalışma olduğunu göstermiştir. TAKE uygulaması yapılmış çalışmalarda en az 10 ay ve en fazla 16,3 ay medyan sağkalım verisi paylaşmışlardır. Her iki uygulamanın sağkalım üzerine anlamlı farklılığı olmadığı görülmektedir (4). TAKE uygulanan hastalarda post embolizasyon sendromu %16 ile %100 oranında görülebilmektedir (4).

Merkezimizde İKK tanısı almış 39 hastaya uyguladığımız YİMT verilerine göre medyan sağkalım



TARE öncesi T1A görüntüsü

TARE sonrası T1A görüntüsü

**Resim 1.** İnoperabil İKK hastasına ait TARE öncesi ve sonrası manyetik rezonans görüntüleri

TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon

oranı birinci tedaviden sonra 16 ay (minimum 1 ay - maksimum 35 ay) olarak tespit edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım ve tümör progresyonuna kadar geçen süre; 12 ay ve 9 ay olarak bulunmuştur. Bu hastaların 18'inde (%46) YİMT kemoterapiden önce, birinci tedavi seçeneği olarak uygulanmıştır. Hastalarımızda ulaştığımız maksimum sağkalım değerleri ve radyolojik olarak alınan cevaplar YİMT'nin cerrahiye uygun olmayan İKK hastaları için umut vaat edici bir tedavi olduğunu göstermektedir. Tedavisini yaptığımız bir olgumuza ait görüntüler aşağıda paylaşılmıştır. Vena kava inferiora komşu lobüle kontürlü İKK'nin YİMT öncesi yağ baskılı kontrastlı T1 görüntüsü ve tedavi sonrası 40. ay kontrolü. Kontrol yağ baskılı kontrastlı T1A görüntüsünde total nekrotik kitle izlenmektedir (Resim 1). Bu hastanın lezyon çeperinde lokal nüksler olması nedeniyle bu süre zarfında üç seans YİMT uygulaması yapılmıştır.

### Sonuç

İKK, oldukça agresif seyirli, küratif tedavi seçeneği olarak cerrahi işlemlerin, tanı anındaki hasta grubunun sadece küçük bir kısmında uygulanabildiği bir malignite olup cerrahi dışı tedavi yöntemleri de kısıtlıdır. Bu yöntemler içerisinde yerini son yıllarda almaya başlayan YİMT, etkinlik ve güvenilirlik açısından umut vaat edici sonuçlar sunmakta olup, girişimsel radyolojik yöntemler ve dozimetrideki gelişmeler ile beraber önümüzdeki yıllar içerisindeki çalışmaların sonuçlarının daha da iyi olabileceği öngörülebilir. Buna ek olarak, gelecekte, kombinasyon tedavilerinin, özellikle de immünoterapi ile YİMT kombinasyonunun çok sıcak bir araştırma konusu olacağı açıktır.

Literatürdeki tedavi etkinliği açısından farklı sonuçların varlığı, büyük oranda hasta demografik özellikleri ve tedavi yöntemi (dozimetri, selektivite, seans sayısı, vb.) arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Bu da kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin ön plana çıkmasını zorunluluk haline getirmektedir. Özellikle tümör biyolojisinin anlaşılması, biyokimyasal ve demografik özelliklerin belirlenmesi ve genetik analizler kişiye göre tedaviyi planlamada belirleyici olacaktır.

Önümüzdeki yıllarda, çok merkezli, prospektif olarak planlanmış çalışmaların yapılması, güncel olarak European Society for Medical Oncology ve National Comprehensive Cancer Network kılavuzlarında yer bulmaya başlayan YİMT'nin yerini daha da sağlamlaştıracak ve daha geniş bir hasta popülasyonunda kullanılmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, et al. Yttrium-90 radio embolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangio carcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:440-448.
2. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:115-125.
3. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma with out surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 2009;3:298-305.
4. Seidensticker R, Ricke J, Seidensticker M. Integration of chemoembolization and radioembolization into multi modal treatment of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:319-332.
5. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, et al. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
6. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:95-111.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
8. Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, et al. Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: An evaluation of 112 patients. *Brachytherapy* 2013;12:573-579.
9. Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol* 2016;8:449-459.
10. Ariel IM, Pack GT. The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres. *Thoraxchir Vask Chir* 1966;14:286-307.
11. Ariel IM. Treatment of in operable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (Y90 radiating microspheres). *Ann Surg* 1965;162:267-278.
12. Blanchard RJ, Lafave JW, Kim YS. Treatment of patients with advanced cancer utilizing Y90 microspheres. *Cancer* 1965;18:375-380.
13. <http://jgo.amegroups.com/article/view/2692/html> Erişim Tarihi: 05.05.2019.
14. Fidelman N, Kerlan RK, Hawkins RA. 90Y glass microspheres for the treatment of unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: a pilot study. *J Gastrointest Canc* 2014;45:168-180.
15. <https://www.mtvir.com/interventional-oncology/radioembolization-of-tumors/> Erişim Tarihi: 02.05.2019.
16. Zechlinski JJ, Rilling WS. Transarterial therapies for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:21-27.

17. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JF. Intra-arterial embolo therapy for intrahepatic cholangiocarcinoma: update and future prospects. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2017;6:7-21.
18. Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer* 2008;113: 2119-2128.
19. Saxena A, Bester L, Chua TC, et al. Yttrium-90 radio therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol* 2010;17:484-91.
20. Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:105-116.
21. Gangi A, Shah J, Hatfield N. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with transarterial yttrium-90 glass microsphere radioembolization: results of a single institution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol* 2018;29:1-8.
22. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:120-7.
23. Hickey R, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, et al. Chemoradiation of hepatic malignancies: prospective, phase 1 study of full-dose capecitabine with escalating doses of yttrium-90 radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1025-1031.
24. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Biliary-Cancer>. Erişim Tarihi: 25.04.2019.