

Radioembolization Treatment for Liver Cancer

Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon Tedavisi

Ezgi Başak ERDOĞAN¹, Hüseyin ÖZDEMİR², Mehmet AYDIN¹

¹Department of Nuclear Medicine, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Radiology, Bezmalem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Although curative treatment is surgery (resection/transplantation) and for small lesions ablative strategies, in primary liver carcinomas such as hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma, palliative treatment is used for most of these patients because of lack of surgical options. These treatments are regional treatments such as transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, or microwave ablation and systemic treatments such as tyrosine kinase inhibitors. Surgery and chemotherapy are the main treatment options for metastatic liver tumors, particularly in colorectal tumors, although local treatment options are used for these patients. In recent years, transarterial radioembolization with yttrium-90 microsphere has emerged as a local treatment option in primary and metastatic liver tumors. The aim of this treatment is to provide an effective radiation dose distribution for the tumor in the liver tissue and to give the lowest dose in order to not harm the intact liver tissue. Radioembolization has proven to be as effective as other available palliative treatments in primary and secondary liver tumors and is a treatment method that is well tolerated. It has a risk for serious life-threatening complications, although this rate is low. Toxicity can be kept at a minimum with adequate technical and rigorous application in experienced hands and in accordance with multidisciplinary. It is hoped that the effectiveness of radioembolization is further increased in the future by technological developments, researches on dosimetry, its use along with radiosensitizing agents, and various treatment combinations.

Keywords: Radioembolization, Yttrium-90 microsphere, liver treatment

ÖZ

Hepatoselüler karsinom ve kolanjiyel karsinom gibi primer karaciğer kanserlerinde öncelikli olarak küratif tedaviler (rezeksiyon, transplantasyon ve küçük lezyonlar için ablasyon yöntemleri) düşünülmeyle birlikte bu hastaların çoğu tanı anında cerrahi şansına sahip olmadığından dolayı palyatif tedavi seçenekleri söz konusu olmaktadır. Bunlar transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), radyofrekans ablasyon (RF) ya da mikrodalga ablasyon gibi lokal tedaviler ile tirozin kinaz inhibitörleri gibi sistemik tedavilerdir. Kolorektal tümörler başta olmak üzere metastatik karaciğer tümörlerinde başlıca tedavi seçenekleri ise cerrahi ve kemoterapi olmakla birlikte lokal tedavi seçenekleri de uygulanmaktadır. Son yıllarda primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin lokal tedavi seçenekleri arasında Yttrium-90 (Y-90) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteriyel radyoembolizasyon yer almaktadır. Bu tedavinin amacı karaciğer içindeki tümörlü dokulara etkin bir radyasyon dozu dağılımını sağlamak ve bunu yaparken sağlam karaciğer dokusuna zararlı olmayan, en az dozu vermektir. Radyoembolizasyonun primer ve sekonder karaciğer tümörlerinde mevcut diğer palyatif tedaviler kadar etkin olduğu kanıtlanmış olup iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir. Komplikasyon oranları düşük olmakla birlikte yaşamı tehdit etme potansiyeli olan ciddi komplikasyonları da vardır. Deneyimli ellerde ve multidisipliner uyum içerisinde, yeterli teknik ve titiz bir uygulama ile toksisite minimumda tutulabilmektedir. Gelecekte teknolojik gelişmeler ile dozimetri konusundaki çalışmaların, radyosensitize eden ajanlar ile birlikte kullanımının ve çeşitli tedavi kombinasyonlarının radyoembolizasyonun etkinliğini daha da artırması ümit edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Radyoembolizasyon, Yttrium-90 mikroküre, karaciğer tedavisi

Giriş

Hepatoselüler karsinom (HCC) dünyadaki en yaygın abdominal malignitelerden biridir. Hastaların çoğunda altta yatan bir karaciğer hastalığı vardır. Hastalığın prognozunu tümör evresi ve karaciğerin fonksiyonel kapasitesi belirler. Barcelona grubu (Barcelona Clinic Liver Cancer=BCLC) tarafından tümör yaygınlığı, karaciğer fonksiyon rezervi, fiziksel durum ve kanser ilişkili semptomları baz alan pratik bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Tümör yaygınlığı; tümör sayısı, tümör

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Ezgi Başak ERDOĞAN; Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-mail: erdogan_ezgi@yahoo.com.tr

©Copyright 2016 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalem-science.org

©Telif Hakkı 2016 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalem-science.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 29.07.2015

Accepted / Kabul Tarihi: 17.08.2015

boyutu, portal ven invazyonu ya da ekstrahepatik metastaz varlığına göre belirlenir. Burada karaciğer fonksiyonel rezervi Child-Pugh evreleme sistemine göre (serum albümin ve bilirubin seviyesi, asit ve ensefalopati varlığı, protrombin zamanı/INR bulgularından oluşur), fiziksel durum ise ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans sınıflamasına göre belirlenir. Bu evreleme sistemi ve buna göre genel tedavi yaklaşımı Tablo 1’de özetlenmiştir (1, 2).

Hastaların sadece %30-40’lık kısmı küratif tedaviler (rezeksiyon, transplantasyon ve küçük lezyonlar için ablasyon yöntemleri) için uygun olabilirken, yaklaşık %60’lık büyük çoğunluğu orta (B) ya da ileri (C) evrededir (2). Küratif tedavi potansiyeli bulunmayan bu vakalarda genel prognosis kötüdür. Şimdiye kadar bu hastalarda başlıca tedavi seçenekleri transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ya da ilaç-salan partikül ile TAKE idi. TAKE ile sağkalım iyileşmesi için başarılı kanıtlar sunulmuştur. Ancak geniş tümör yükü, vasküler invazyon ve/veya performans durumunda azalma olan ya da olmadan karaciğer fonksiyonlarında yetersizlik olan hastalarda TAKE artık sık uygulanmamaktadır (3). Diğer yandan ileri evrede sistemik tedavi olarak uygulanan tirozin multikinaz inhibitörleri ile sağkalım yararı gösterilmiştir, ancak sıklıkla tedavi rejimini kısıtlayan yan etkileri bildirilmektedir (4).

Kolorektal tümörler başta olmak üzere metastatik karaciğer tümörlerinde başlıca tedavi seçenekleri ise cerrahi ve kemoterapi olup, uygun hastalarda lokal-bölgesel tedaviler de tercih edilmektedir (5).

Son yıllarda primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin lokal-bölgesel tedavi seçenekleri arasında yttrium-90 (Y-90) mikroküreler ile yapılan radyoembolizasyon (RE) yer almaktadır. Bu tedavinin amacı karaciğer içindeki tümürlü dokulara etkin bir radyasyon dozu dağılımını sağlamak ve bunu yaparken sağlam karaciğer dokusuna zararlı olmayacak seviyede en az radyasyon dozunu vermektir. Bu yazıda, radyoembolizasyon tedavisi tekniği ve mekanizması, primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde radyoembolizasyon tedavisinin yeri, etkinliği ve komplikasyonları gözden geçirilmiştir.

Radyoembolizasyon Kavramı

Selektif intraarteriyel radyoembolizasyon veya Y-90 mikroküre tedavisi olarak da adlandırılan radyoembolizasyon, primer ve sekonder karaciğer tümörlerinde palyatif amaçlı uygulanan intraarteriyel lokal-bölgesel bir tedavi yöntemidir. Bu işlem, uygun şekilde hazırlanmış Yttrium-90 (Y-90) yüklü mikrokürelerin girişimsel radyoloji ünitesinde hepatik arter kateterizasyonu ile tümör bölgesine infüzyonu ile gerçekleşir. Tümörde özellikle periferik zonda mikrokürelerin normal karaciğer dokusuna göre daha fazla birikmesi sonucu lezyona maksimum radyasyon tedavisi verilmesi sağlanırken normal dokuların korunması amaçlanmaktadır.

Radyonüklid tedavide kullanılan Y-90, ortalama enerjisi 0,937 MeV, ortalama doku penetrasyonu 2,5 mm (maksimum 10 mm) ve yarı ömrü 64,2 saat (2,6 gün) olan pür beta yayıcı bir radyonükliddir ve stabil zirkonyum-90’a dönüşür. İyonize radyasyon doku içinde direkt ve indirekt DNA hasarı ile etki etmektedir. Bunun %75’i indirekt hasardır. Yüksek enerjili radyasyon ve hücre içinde bir su molekülüne çarpınca oluşan sekonder elektronlar direkt DNA hasarı yapabilir. Ayrıca su molekülü radyasyonla etkileşimi sonucu yüksek reaktif özellikte serbest radikal moleküllere dönüşür ve komşu DNA’da indirekt yolla hasara sebep olur. Serbest radikalın hasar yapması için ortamda oksijen olmalıdır; hipoksik ortamda hasar tamir edilebilir.

Y-90 yüklü mikrokürelerin intraarteriyel enjeksiyonu ile yapılan radyoembolizasyon brakiterapinin bir formudur. Diğer intraarteriyel tedaviler gibi bu tedavi de hepatik tümörlerin arteriyel yatağına odaklanır. Eksternal radyoterapinin anrezekektabl karaciğer tümörlerinin birçoğunun tedavisinde etkili olmadığı düşünülür. Çünkü kür için gerekli doz tüm karaciğerin radyasyon toleransını çok aşmaktadır. Üç haftadan daha fazla süreyle tüm karaciğer 30 Gy’den daha fazla doz aldığı fatal radyasyona bağlı hasarlanma riski olduğu görülmüştür (6). Solid tümör hasarı için gerekli olacak radyasyon dozu 70 Gy civarındadır ancak bu normal karaciğer dokusunun tolerans dozundan çok yüksektir. Bunun yanında, HCC radyosensitif bir tümördür ve birçok çalışmada lokal radyoterapinin

Tablo 1. Hepatoselüler karsinomda BCLC evreleme sistemi özeti

Evre	Tanım	Tedavi
BCLC 0 (çok erken evre)	Vasküler invazyon olmaksızın 2 cm’den küçük bir tane asemptomatik nodül ve iyi korunmuş karaciğer fonksiyonu (Child Pugh A)	Küratif tedavi seçenekleri (cerrahi rezeksiyon/ lokal ablasyon /transplantasyon)
BCLC A (erken evre)	Herhangi bir boyutta tek nodül ya da 3 cm’in altında maksimum 3 nodül (Child Pugh A ya da B)	Küratif tedavi seçenekleri (cerrahi rezeksiyon/ lokal ablasyon/ transplantasyon)
BCLC B (orta evre)	Vasküler invazyon ya da ekstrahepatik metastaz olmaksızın çok sayıda tümör odakları (Child-Pugh A ya da B)	TAKE
BCLC C (ileri evre)	Vasküler invazyon ya da ekstrahepatik metastaz ve kanser ilişkili semptomların görüldüğü evre (Child Pugh A ya da B)	Tirozin multikinaz inhibitörleri (sorafenib gibi)
BCLC D (son evre)	Child Pugh C ve herhangi bir tümör evresi ile kansere bağlı semptomların görüldüğü evre	Destek bakım

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; TAKE: Trans-arteriyel kemoembolizasyon

Tablo 2. Y-90 reçine ve cam mikrokürelerin özellikleri

Özellikler	SIR-Spheres®	TheraSphere®
Materyal	reçine	cam
Partikül boyutu (µm)	20-60	20-30
Vial başına küre sayısı (milyon)	40-80	1,2-8
Spesifik ağırlık	Düşük	Yüksek
Embolik etki	Orta	Hafif
Küre başına aktivite (Bq)	40-70	2,500
Mevcut aktivite (GBq)	3	3, 5, 7, 10, 15, 20
Uygulama için manipulasyon	Gerekli	Gerekmez

Y-90: Yttrium-90; SIR-Spheres®: Sirtex Medical, Lane Cove, Australia; Thera-Sphere®: MDS Nordion, Kanata, ON, Kanada; µm: mikrometre; Bq: Bekerele; GBq: Giga-bekerele

HCC'de hem tümör yanıtı hemde genel sağkalıma katkısının olduğu gösterilmiştir. Karaciğer toleransı konusunun üstesinden gelmek için 3 boyutlu konformal radyoterapi (RT), steriotaktik RT, proton ışın RT ve interstisyel brakiterapi gibi çeşitli teknikler geliştirilmiştir (7-9). Bu yazının konusu olan radyoembolizasyon karaciğer tümörlerinde daha yüksek dozun verildiği bir radyasyon ile tedavi şeklidir.

Y-90 mikrokürelerin, reçine (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Lane Cove, Avustralya) ve cam (TheraSphere®, MDS Nordion, Kanata, ON, Kanada) yapıdaki mikroküreler ile bağlı olan iki ayrı ticari formu vardır. Tablo 2'de reçine ve cam mikrokürelerin özellikleri özetlenmiştir.

Radyoembolizasyon Uygulama Prensipleri

Y-90 mikroküre radyoembolizasyon uygulaması hepatolog, onkolog, girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip işidir. Tedaviden birkaç hafta önce tanısal anjiyografi yapılır. Anjiyografi sırasında Y-90 mikroküreler ile benzer özellikteki 3-5 mCi (111-185 MBq) Tc-99m makroagregat albumin (MAA) kullanılarak tedavi simülasyonu gerçekleştirilir. Bu uygulamanın ardından planar ve tomografik sintigrafi görüntüleri (SPECT=single photon emission tomography) alınır ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile çakıştırılmış SPECT-BT füzyon görüntüleri elde edilir. Böylece hepatopulmoner şanti ölçmek, gastrointestinal sistem ya da diğer ekstrahepatik organlara mikroküre kaçışına/taşınmasına sebep olacak hepatik arterden kaynaklanan farkedilmeyen kollateral damarların tespit edilmesi, tedavi ajanının tümör alanlarında ve normal karaciğer dokusunda nasıl dağılım göstereceğinin öngörülmesi mümkün olur. Tümör içinde arteriovenöz anastomoz ya da şant olması tümörün özelliğidir. Geniş tümör yükü olan HCC'de metastatik tümöre göre şant oranı daha çoktur. Bir miktar mikroküre, hepatik kapiller yatağı bypass ederek akciğer kapiller ağa geçer. Bunun sonucunda oluşabilecek radyasyon pnömonisi bir inflamatuvar reaksiyon olup, pnömoni semptomları meydana gelir (kuru öksürük, progresif dispne, restriktif solunum defektleri, akciğer fonksiyonlarının bozulması, hatta ölüm). Planar toraks ve abdomen

anterior ve posterior görüntüleri üzerinden her iki akciğer ve karaciğer ilgi alanları çizilerek geometrik ortalama yöntemi ile akciğer şant oranı hesaplanır; akciğerin maruz kalacağı kümülatif radyasyon dozu belirlenir. Y-90 mikroküreler ile yapılan daha önceki preklinik ve klinik çalışmalar tek enjeksiyonda akciğer için tolere edilebilen en yüksek dozun 30 Gy olduğunu göstermiştir (10, 11). Birkaç kez tedavi uygulanan vakalarda ise akciğerlerin absorbladığı kümülatif radyasyon dozu 50 Gy'i geçmemelidir. Akciğer şanti değerine bağlı olarak karaciğere uygulanacak total aktivitenin miktarının azaltılması gerekebilir; hatta tedavinin uygulanması kontraendike olabilir. Y-90 mikrokürelerin beklenmedik şekilde mide, doudenum, safra kesesi, pankreas ve mezenter aşıri miktarda birikmesi durumunda bu tedavi ciddi komplikasyonlar (GIS ülserasyonu, kanama, gastrit, doudenit, kolesistit, pankreatit, radyasyon dermatiti, pnömoni gibi) gelişebileceğinden dolayı uygulanmaz (12, 13). Sistemik tedaviler neoplastik dokuda hatta normal parankimde bile morfolojik yapıyı etkileyerek hepatik arter akımını sıklıkla bozar. Tüm bu değişiklikler tedavi öncesi Tc-99m-MAA sintigrafisini ve dolayısıyla Y-90 mikroküre dağılımını etkileyebilir. Bu açıdan sinuzoidal obstrüksiyon sendromu yapabilen irinotekan ve oxaliplatin ile karaciğer toksisite riskini arttırabilen 5-FU ve gemcitabine dikkat edilmelidir. Radyasyonun neden olduğu karaciğer hastalığı riskini arttırdığı için kapasitabine radyoembolizasyon öncesi en az 2 ay ara verilmelidir (14-16). Ancak bu ilaçların radyoembolizasyon için kontraendike olup olmadığı belirsizdir. Antianjiyotik ilaçlar (bevacizumab, sorafenib) muhtemelen oluşan hipoksiye sekonder olarak tümöral dokuda MAA birikimini kısıtlayabileceğinden bu ilaçların değerlendirilmeden en az 8 hafta önce kesilmesi tavsiye edilir (17).

Uygun görülen hastalarda, Y-90 mikroküreler sipariş ve hasta başı hazırlığından sonra belirli dozda intraarteriyel yolla hedef karaciğer bölgesine verilir. Y-90'ın bremsstrahlung radyasyonu ile gama kamerada (SPECT) ve pozitron yayması ile pozitron emisyon tomografisinde (PET) görüntülenmesi mümkün olmakta ve Y-90 mikroküre dağılımı değerlendirilebilmektedir. PET-BT'nin daha iyi uzaysal rezolüsyonu ve daha yüksek imaj kalitesi nedeni ile özellikle küçük lezyonlarda mikroküre dağılımını daha doğru tespit edebilme avantajı ve SPECT-BT'nin daha kısa çekim süresi avantajı mevcut olup görüntüleme için herhangi biri tercih edilebilir. Tedaviden sonra yapılan görüntülemelerde GIS kaçığı varsa hemen ilk saatte proton pompa inhibitörleri başlanmalıdır. Resim 1'de MAA tedavi simülasyonu sonrası Y-90 RE tedavisi uygulanmış ve takipte BT'de parsiyel regresyon saptanan HCC tanılı bir olguya ait görüntüler paylaşılmıştır. Resim 2'de, anjiyografik olarak düzeltilemeyen dalak, diyafram ve karın ön duvarına MAA'nın kaçışı ile karakterize vasküler varyasyonlu, RE tedavisine uygun olmayan bir hastanın görüntüleri paylaşılmıştır.

Endikasyonları ve Klinik Sonuçlar

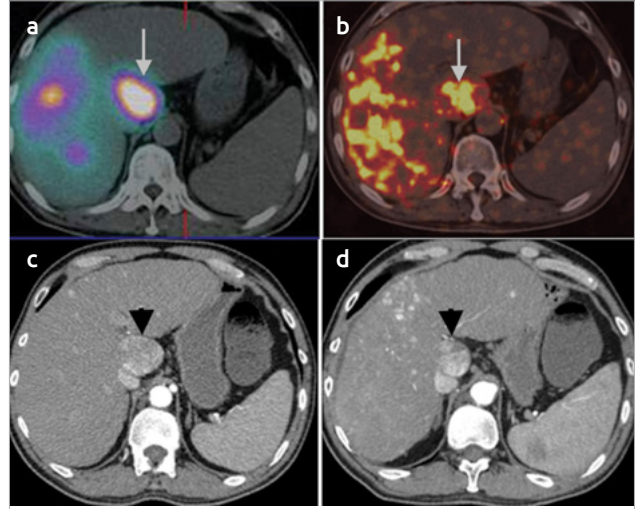
Primer Karaciğer Tümörleri (HCC, intrahepatik kolanjiyoselüler karsinom): Radyoembolizasyon klinik uygulamaya yakın zamanda girdiğinden dolayı faz 3 klinik çalışma sonuç-

ları hala az sayıdadır ve bazı uygulama klavuzlarında RE tedavisi şuan için mevcut değildir. BCLC grubu tarafından portal ven trombozlu HCC hastalarında radyoembolizasyon (RE) ve sorafenib tedavisi randomize klinik çalışması devam etmektedir. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kılavuzlarında HCC hastaları için RE şu durumlarda tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (18): Child-Pugh A-B7, portal hipertansiyonu olmayan, yeterli karaciğer rezervi mevcut hastada; yetersiz hepatik rezerv veya tümör lokasyonundan dolayı anrezekebl transplant adayında köprü tedavisi seçeneği olarak; yetersiz hepatik rezerv veya tümör lokasyonundan dolayı anrezekebl ve transplant adayı olmayan hastada lokal-bölgesel tedavi seçeneği olarak; performans durumu veya komorbiditeden dolayı inoperabl, lokal hastalık veya minimal ekstrahepatik hastalıkta lokal-bölgesel tedavi seçeneği olarak.

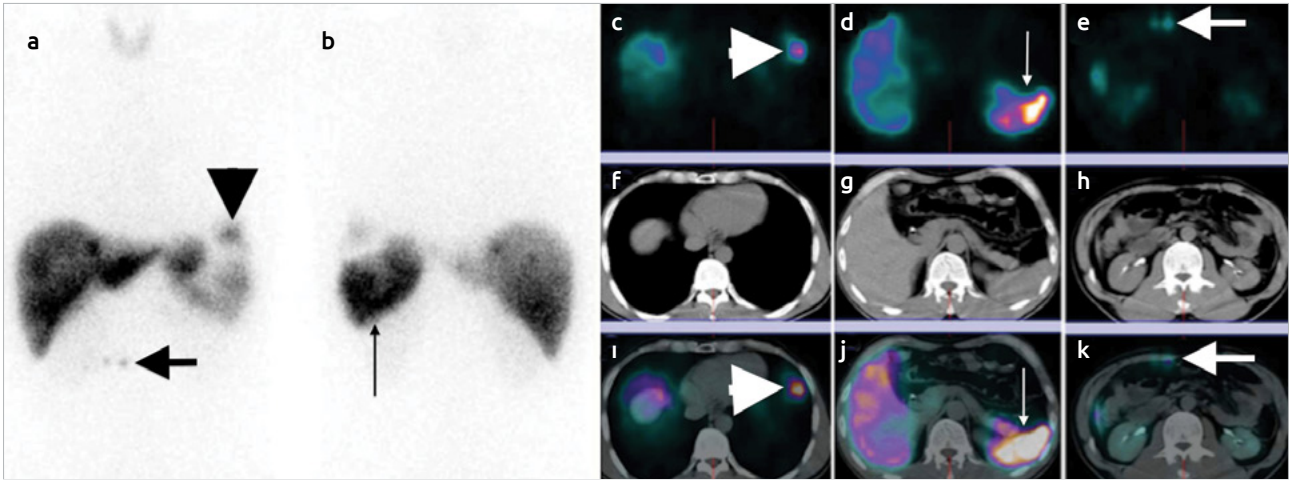
İntrahepatik kolanjiyoselüler karsinom için; anrezekebl ve metastatik hastalıkta lokal-bölgesel tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Ayrıca R2 rezeksiyon sonrası rezidüel lokal hastalıkta adjuvan tedavi/ lokal-bölgesel tedavi seçeneği olarak önerilebilir (18).

Literatürdeki ilk bildirimlerde Y-90 radyoembolizasyonun başlıca uygulama alanı ileri evre nonrezekebl HCC olarak bildirilse de son yıllarda kullanım alanı genişlemiştir. Y-90 radyoembolizasyon hedef lezyonlarda tam nekrozu indükleyebilir ve böylelikle karaciğer transplantasyonu için köprü olarak kullanılabilir (19). Son serilerde erken evre hastalarda (BCLC A) Y-90 mikroküre sonrası median genel sağkalımın 26 ay civarında olduğu bildirilmiştir (20-22). Böylelikle transplantasyon bekleme listesindeki kayıpları azaltmak için köprü olarak kullanılabilir (23). Y-90 radyoembolizasyon ile yapılan bir çalışmada orta evre (BCLC B) 83 hasta grubunda median survival 17,2 ay, median progresyon zamanı 13,3 ay olarak tespit edilmiştir (20). İleri evre HCC'de (BCLC C) görülen 3 özellik tedavi modalitesi ne olursa olsun prognozu kötüleştirir: Bunlar performans durumunda bozulma, ekstrahepatik hastalık

varlığı ve/veya portal ven invazyonudur. Bu hasta grubuna tavsiye edilen tedavi tirozin kinaz inhibitörleridir. Sorafenib ile median sağkalım süresi 6,5-9,7 ay arasındadır (24, 25). Radyoembolizasyon buna benzer bir median sağkalım süresi (6-13 ay) sağlayabilir (22, 26). Khor ve ark. (27) HCC'de radyoembolizasyonun mevcut lezyonlarda hastalık kontrolünde çok iyi olduğunu, ancak yeni gelişen lezyonlar dolayısıyla sistemik tedavi ile kombine edilmesini önermişlerdir.



Resim 1. a-d. Altmış iki yaşında multipl HCC tanılı erkek hastaya anjiyografi ünitesinde sağ hepatik artere mikrokater yerleştirilerek Tc-99m makroagregat albumin (MAA) verildikten sonra alınan SPECT-BT füzyon görüntülerinde (a) ve 2 hafta sonra aynı yerden Y-90 cam-mikrokürelerin verilmemesinden sonra alınan tedavi Y-90 PET-BT füzyon görüntüsünde (b) karaciğer sağ lobda aktivitenin dağılımı tümör bölgelerinde yoğun ve normal parankimde daha düşük düzeyde izlenmektedir. Ok ile gösterilen kaudat lob lezyonu en büyük HCC odağı olup MAA ve Y-90 mikrokürlerin birikimi görülmektedir. Hastanın tedavi öncesi (c) ve 6 ay sonrası (d) kontrastlı BT aksial kesitlerinde kaudat lobdaki bu lezyonda parsiyel regresyon mevcuttur (siyah ok ucu)



Resim 2. a-k. Otuz yedi yaşında nöroendokrin tumor ve multipl karaciğer metastazı tanılı erkek hastada Tc-99m MAA verildikten sonra alınan planar anterior (a) ve posterior (b) görüntüleri ile SPECT (c, d, e), BT (f, g, h) ve füzyon (i, j, k) görüntülerinde solda diyafragma fokale (ok ucu), dalağa difüz yoğun (ince ok) ve sağda karın ön duvarına birkaç odak halinde (ok) MAA kaçağı olduğu görülmektedir. Bu hastaya RE tedavisi verilememiştir

Portal ven trombozu: Karaciğerin hepatik arter ve portal ven yoluyla dual beslenmesi sayesinde hepatik arter embolizasyonu sonucu oluşabilecek muhtemel parankim hasarının geri dönüşümü mümkün olabilmektedir. Portal venin ya da dallarının makrovasküler oklüzyonu kötü prognostik faktör olarak düşünülür. Bu durum, geniş intrahepatik tümör büyümesi, ekstrahepatik yayılım, progresif fonksiyonel yetmezlik ile progresif hastalığın genel bir göstergesidir ve sıklıkla TAKE için kontraendikasyon olarak düşünülür (28). Ancak radyoembolizasyonun makroembolik etkisi olmadığından dolayı portal ven trombozlu hastalara başarı ile uygulanabilir (29, 30). Portal trombozun genişliği sağkalım süresini etkilemekle birlikte portal ven trombozu olan ve olmayan gruplarda anlamlı toksisite farkı bulunmamıştır (29, 31). Yeni yapılan bir çalışmaya göre portal ven trombozu olan HCC hastalarında yüksek lokal konsantrasyonu ile tümör nekrozuna yol açan doksorubisin yüklü ilaç salgılayan partiküllerle yapılan kemoembolizasyonun RE ile karşılaştırıldığında daha iyi tümör kontrolü ve sağkalımda iyileşme sağladığı bildirilmiş ve bu konuda daha çok çalışmalar yapılması önerilmiştir (32).

Hepatoselüler karsinom hastalarının çoğunda direkt ölüm nedeni metastazlar olmadığından dolayı kemik ve lenf nodları gibi hayati olmayan organlardaki küçük metastaz yükü varlığında da lokal tedaviler uygulanabilir. Ancak ekstrahepatik hastalık tümörün agresivitesinin bir göstergesidir ve metastatik hastalarda radyoembolizasyon sonrası medyan sağkalım daha azdır (5,4-7,4 ay). Rezeksiyon, perkütan ablasyon ya da transarterial kemoterapinin kontrendike olduğu progresif hastalıkta radyoembolizasyon kullanılabilir (20, 22, 33). Child-Pugh skoru B7'den fazla olması, intrahepatik ve ekstrahepatik tümör yükünün fazla olması, akut ya da şiddetli kronik böbrek yetmezliği, akut ya da şiddetli kronik akciğer hastalığı ve hepatik arter kateterizasyonunun kontrendike olduğu durumlar (pıhtılaşma bozukluğu, kontrast alerjisi gibi) radyoembolizasyonun uygulaması için kontraendikasyon olarak kabul edilir (14).

Rezeksiyon ya da transplantasyon öncesi radyoembolizasyon: Tek lob tedavi edildiğinde tedavi edilen lobda atrofi gelişirken, kontralateral lob hacminde artış (hipertrofi) görülebilir ve bu "radyasyon lobektomi" olarak tanımlanır. Diğer transarterial tedaviler ile karşılaştırıldığında bu tedavinin en önemli avantajlarından biri kontralateral hipertrofidir ve bu sadece HCC'de değil karaciğer metastazlı seçilmiş diğer hasta gruplarında da etkin olabilir. Fonksiyonel kapasite açısından hiçbir rezeksiyon tipine imkan vermeyecek kadar küçük bir dokunun kalacağı durumlarda lobar ya da segmental selektif radyoembolizasyonun ipsilateral segmental ve kontralateral lobar hipertrofiye neden olarak ardından cerrahi imkânı sağladığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle radyoembolizasyon küratif amaçlı bir multimodalite tedavi konseptinin önemli bir komponenti olabilir (34-36).

Hepatoselüler karsinomlu hastalarda yaşamı tehdit eden siroz ve kanser birlikteliği nedeniyle prognozu öngörmek güçtür ve transplantasyon sadece tümörü değil bir de altta yatan siroz

ortadan kaldırdığı için en iyi tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Ancak HCC'li olguların %50-70'i radikal tedavi (rezeksiyon ya da transplantasyon) uygulanamayacak evrede tespit edilir (37). Milan kriterlerine göre transplantasyonun yararı 5 cm'den büyük olmayan bir tümör ya da hiç biri 3 cm'den büyük olmayan en fazla 3 tümör olan vakalar ile sınırlıdır (38). Amaç transplantasyon öncesi tümör yükünü azaltmak, cerrahi rezeksiyon öncesi ise nonrezektabel tümörleri rezektabel hale getirmek ya da cerrahi işlemi kolaylaştırmaktır. Riaz ve ark. transplantasyon ya da rezeksiyona köprü amaçlı 35 hasta-ya uyguladıkları Y-90 radyoembolizasyon sonrasında patolojik bulguları incelemişler. Buna göre, küçük lezyonların (1-3 cm) %89'unda, daha büyük lezyonların (3-5 cm) %65'inde komplet patolojik nekroz tespit etmişler. TAKE sonrası patolojik bulgular ile karşılaştırıldığında, radyoembolizasyon sonrası daha iyi antitümoral etki elde edilmiştir (39).

Radyoembolizasyonun sistemik tedaviler ile kombinasyonu: HCC vakalarının çoğu orta ya da ileri evre de tespit edildiğinden lokal ablasyon, rezeksiyon ya da transplantasyon bir tedavi seçeneği olamamaktadır. Ayrıca malesef bu hastalarda etkin bir sistemik kemoterapötik tedavi yoktur. Monoklonal antikorlar (rituximab, bevasizumab, cetuximab gibi) ve tirozin kinaz inhibitörleri (sorafenib, erlonitib, sunitinib gibi) ileri evre HCC'de destek tedavisine göre ılımlı (moderate) bir sağkalım faydası sağlar (4, 40). Farklı etki mekanizmalarının birleşmesi ile oluşan sinerjik etki ile radyoembolizasyon ve sorafenib birlikte kullanılarak sağkalım süresi artırılabilir. Bu iki tedaviyi bir arada kullanarak bir hastada 23 aylık bir sağkalım elde edildiği ve radyoembolizasyon öncesinde sorafenib kullanımının hepatopulmoner şant oranını azaltabildiği gösterilmiştir (41, 42).

Karaciğer metastazı: Kolorektal kanser üçüncü en sık görülen kanserdir. En sık metastaz yeri karaciğer olup, ölümlerin başlıca sebebi metastaza bağlı karaciğer yetmezliğidir. Hepatik metastazların ilk tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte bu az sayıda hastada mümkün olabilmektedir. Anrezektabel hastalıkta standart tedavi kemoterapi (fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan,) ya da hedeflenmiş ajanlar (monoklonal antikorlar gibi) ile sistemik tedavidir (43). Y-90 radyoembolizasyon bu hastalarda minimal morbidite ve makul genel sağkalım ve hatta kemoterapi dirençli olgularda bile kısmi fayda sağlamaktadır (44, 45). Kolorektal metastazlı hastalarda KRAS mutasyon durumuna göre yapılan prognoz çalışmasında RE tedavisi ile genel sağkalımın KRAS wild-tip'te mutanta göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (46).

Nöroendokrin tümörler nadir olup tüm malignitelerin yaklaşık %0,5'ini kapsamaktadır. Hastaların çoğunda karaciğer metastazı görülür ve kötü prognoz sebebidir. Karaciğer metastazı için ilk tedavi seçeneği cerrahidir; ancak lezyonlar genellikle çok sayıda veya büyük boyutlu olduğundan dolayı cerrahi şansı olmaz. Nöroendokrin tümörlerin karaciğer metastazları hipervasküler olup büyük oranda hepatik arterden kanlanırlar ve bu özellikleriyle radyoembolizasyona uygundur. Literatürde, TAKE ile yakın veya daha iyi sonuçlar bil-

dirilmekle birlikte karşılaştırılmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Radyoembolizasyon tümörün kontrolünü sağlayıp hastayı radyofrekans ablasyon, rezeksiyon veya transplantasyon gibi diğer tedavi seçeneklerine hazırlayabilir (47).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup hayat-boyu tahmini risk oranı yaklaşık %10-15'dir. Lokal hastalığın prognozu çok iyidir (5 yıllık sağkalım %99). Ancak hastaların %20'si metastatik olup (kemik, karaciğer, akciğer, beyin), bunların yaklaşık %15'inde karaciğer metastazı mevcuttur. Karaciğer metastazlı meme kanseri hastalarında sistemik tedavilerin yanısıra uygulanan lokal tedavilerin sağkalıma yararı bildirilmiş ve en çok faydayı küçük lezyon ve sınırlı sistemik tedavi almış hastalarda tespit edilmiştir (48). RE bu hasta grubunda güvenli olup kemoterapiye/hedefe yönelik tedaviye dirençli lezyonların progresyonunu durdurmakta veya yavaşlatmaktadır (49). Prognozu olumlu etkileyen faktörler; karaciğer parankiminde tümörün yaygınlığının sınırlı olması, RE sonrası kemoterapi uygulanması ve radyolojik yanıtın olmasıdır. Ancak bazı hastalarda karaciğer dışı metastazların varlığı nedeniyle karaciğer lezyonları çok iyi yanıt vermiş olsa da sağkalımı çok değiştirmemektedir (49).

Uveal malign melanom yetişkinlerde en sık görülen primer intraoküler tümör olup karaciğere metastaz eğilimi göstermekte ve ölüm genellikle karaciğer yetmezliğinden olmaktadır. Karaciğer metastazlarına yönelik RE uygulanması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (47).

Diğer primer tümörlerin karaciğer metastazlarında RE tedavisi sınırlı sayıda uygulanmış olmakla birlikte, HCC ve kolorektal metastaza yakın tümör yanıtı bildirilmiştir (47). Literatür ve tecrübenin artmasıyla birlikte, genel yaklaşım olarak operasyon düşünülmemeyen ve rutin tedaviden fayda görmeyen her türlü primer ve sekonder karaciğer tümörlerine RE tedavisi standart bir seçenek haline gelebilir (14, 29, 47).

Komplikasyonlar ve Önlemler

Radyasyon pnömonisi: Akciğer dokusu radyasyona çok duyarlıdır. Metastatik lezyonların içindeki arteriovenöz şantlar nedeniyle intraarterial enjeksiyon ile karaciğer içine verilen Y-90 mikrokürelerin bir kısmı akciğere gider ve eğer bu miktar fazla ise radyasyon hasarı riski belirgin şekilde artar. Oluşan semptomlar kuru öksürük, progresif dispne, restriktif solunum sıkıntısı ve hatta uygulamadan 1 ay sonra ölüm bile görülebilir (50). Pulmoner yan etkileri minimuma indirmek amacıyla tedavi öncesi yapılan Tc-99m-MAA sintigrafisinde akciğer şant oranı önemlidir.

Karaciğer toksisitesi: Radyoembolizasyon sonrasında karaciğerin sağlıklı bölümlerinde hücre hasarı gelişebilir ve oluşan karaciğer fonksiyon bozukluğu laboratuvar testleri ve klinik bulgular ile tanınabilir. Sirotik zeminli hastalarda karaciğerin fonksiyonel kapasitesi ve rejenerasyon kabiliyeti azalmıştır. Ayrıca sirotik hastalarda mikrovasküler paternde değişiklikler ve arteriovenöz/arterioportal şantların varlığı nedeniyle beklenen mikroküre dağılımı değişerek karaciğer toksisitesi geliş-

bilir. Genel görüş sağlıklı karaciğer parankiminin alacağı dozun 50 Gy'in altında, hatta sirotik zeminli dokuda bu sınırın 40 Gy olması gerektiği şeklindedir (15). Eğer siroz yoksa ya da önceden/radyoembolizasyondan hemen sonra kemoterapötik ajanlara yoğun maruziyet yoksa bu komplikasyon oldukça nadirdir. Bu komplikasyon geçici ya da kalıcı olabilir ve insidansı %10'dan azdır. Düşük doz steroidler ile profilaksi ve konservatif tedaviler önerilir.

Radyasyona bağlı kolesistit: Y-90 yüklü mikrokürelerin sistik arter yolu ile safra kesesine ulaşması ile meydana gelir. Radyasyona bağlı kolesistiti önlemek için mikroküreleri sistik arterin distaline vermek faydalı olabilir. Meydana gelen kolesistit vakalarının çoğunda tedavi konservatifdir. Ama amfizematöz kolesistit ya da safra kesesi perforasyonu olan olgularda kolesistektomi gerekebilir (51, 52).

Gastrointestinal komplikasyonlar: Radyoaktif mikrokürelerin ekstrahepatik organlara dağılmasının başlıca sebebi ekstrahepatik bağlantılar ile hepatik arterden kaynaklanan kollaterallerdir. Bu kollateraller tedavi öncesinde yapılan anjiyografide tespit edilmeli ve eğer varsa tedavi öncesinde embolize edilmelidir. Radyasyona ek olarak kürelerin sebep olduğu embolizasyon ve hipoksi sebebi ile mide ve duodenumda ülserasyon ve hatta perforasyon gelişebilir (53). Bu nedenle radyoembolizasyon öncesi tüm ekstrahepatik bağlantılar tespit edilerek embolize edilmelidir. Mikroküre kaçığı dışında karaciğere yakınlığı sebebiyle GİS semptomları gelişip gelişmediğini araştıran bir çalışmada; karaciğer sol lobuna RE uygulaması yapılan hastalarda midenin yakın komşuluğa rağmen radyasyondan etkilenmediği bildirilmiştir (54).

Tedavi Başarısızlığı Nedenleri

Normal karaciğer dokusunun %80'i portal ven, %20 ise hepatik arterden beslenir. Ancak tümör dokusunun beslenmesi daha çok hepatik arterden gerçekleşir. Mezenterik sistem ve hepatik arteriyel yatak anatomisi çok fazla varyasyon içerir (%45-35). Nadir olmayarak aberan ve aksesuar dallar söz konusudur. DSA (dijital subtraction anjiyografi) vasküler anatomiyi başarıyla gösterir. Daha önce görünmeyen damarlar gastroduodenal arter ve sağ gastrik arterin embolizasyonundan sonra daha belirgin hale gelebilir. Ayrıca ekstrahepatik arterler de (inferior frenik, interkostal ve internal mammarian gibi) komşuluğundaki karaciğer dokusuna destek verirler. Bu bölgelerdeki tümörlerin lokal tedaviye kısmi yanıt vermesi ya da nüksün görülme sebebi bu olabilir. Bunun dışında daha önce uygulanmış ve normal hepatik yapıyı bozabilecek hepatik arterlerin cerrahi ligasyonu ve kemoembolizasyon gibi tedaviler de RE başarısızlığına sebep olabilir (55-57). Y-90 dozu hesaplama yöntemlerindeki gelişmeler ile tümöre daha optimal dozda tedavi verilebilir. RE, radyosensitize eden ajanlarla birlikte uygulandığında tedavinin etkinliği artabilir.

Sonuç

Y-90 mikroküre radyoembolizasyon tedavisi, küratif tedavi potansiyeli olmayan primer ve metastatik karaciğer tümörle-

rinde uygulanabilecek, etkinliği gösterilmiş iyi tolere edilen lokal-bölgesel ilgi çekici bir tedavi seçeneğidir. İşlemin toksisitesi düşüktür ancak ciddi komplikasyon potansiyeli olduğundan multidisipliner değerlendirme ve titiz bir teknik uygulama gerektirir.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Author Contributions: Concept - E.B.E., M.A., H.Ö.; Design - E.B.E., M.A., H.Ö.; Supervision - M.A., E.B.E., H.Ö.; Resources - E.B.E.; Materials - E.B.E., H.Ö., M.A.; Data Collection and/or Processing - E.B.E., H.Ö.; Analysis and/or Interpretation - E.B.E., M.A., H.Ö.; Literature Search - E.B.E.; Writing Manuscript - E.B.E.; Critical Review - M.A., H.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırladığından bilimsel değerlendirme Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - E.B.E., M.A., H.Ö.; Tasarım - E.B.E., M.A., H.Ö.; Denetleme - M.A., E.B.E., H.Ö.; Kaynaklar - E.B.E.; Malzemeler - E.B.E., H.Ö., M.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.B.E., H.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - E.B.E., M.A., H.Ö.; Literatür Taraması - E.B.E.; Yazıyı Yazan - E.B.E.; Eleştirel İnceleme - M.A., H.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-10. [\[CrossRef\]](#)
- Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World J Hepatol* 2015; 7: 406-24. [\[CrossRef\]](#)
- Burrell M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56: 1330-5. [\[CrossRef\]](#)
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90. [\[CrossRef\]](#)
- Mahnken AH, Pereira PL, de Baère T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013; 266: 407-30. [\[CrossRef\]](#)
- Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1237-48. [\[CrossRef\]](#)
- McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2246-52.
- Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8739-47. [\[CrossRef\]](#)
- Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, et al. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1152-8. [\[CrossRef\]](#)
- 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 919-24. [\[CrossRef\]](#)
- Yorke ED, Jackson A, Rosenzweig KE, Braban L, Leibel SA, Ling CC. Correlation of dosimetric factors and radiation pneumonitis for non-small-cell lung cancer patients in a recently completed dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 672-82. [\[CrossRef\]](#)
- Leong QM, Lai HK, Lo RG, Teo TK, Goh A, Chow PK. Radiation dermatitis following radioembolization for hepatocellular carcinoma: a case for prophylactic embolization of a patent falciform artery. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 833-6. [\[CrossRef\]](#)
- Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, Mulcahy MF, Sato KT, Ryu RK, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1121-30. [\[CrossRef\]](#)
- Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. Therapy, Oncology and Dosimetry Committees. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1393-406. [\[CrossRef\]](#)
- Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 401-7. [\[CrossRef\]](#)
- 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* 2005; 25(Suppl 1): S41-55. [\[CrossRef\]](#)
- Ahmadzadehfar H, Sabet A, Meyer C, Habibi E, Biersack HJ, Ezziddin S. The importance of Tc-MAA SPECT/CT for therapy planning of radioembolization in a patient treated with bevacizumab. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1129-30. [\[CrossRef\]](#)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary cancers Version 2.2015, www.nccn.org.
- Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009; 49: 1185-93. [\[CrossRef\]](#)
- Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52-64. [\[CrossRef\]](#)
- Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 497-11. [\[CrossRef\]](#)
- Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011; 54: 868-78. [\[CrossRef\]](#)

23. Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, Fontes P, Amesur NB, Hol-loway SE, et al. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3169-77. [\[CrossRef\]](#)
24. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Ef-ficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34. [\[CrossRef\]](#)
25. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepato-cellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012; 57: 821-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Mazzaferro V, Spósito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepato-cellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013; 57: 1826-37. [\[CrossRef\]](#)
27. Khor AY, Toh Y, Allen JC, Ng DC, Kao YH, Zhu G, et al. Sur-vival and pattern of tumor progression with yttrium-90 microsphere radioembolization in predominantly hepatitis B Asian patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2014; 8: 395-404. [\[CrossRef\]](#)
28. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2. [\[CrossRef\]](#)
29. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, Omary R, Hunter RD, Kulik L, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 522-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Bilbao JI, de Martino A, de Luis E, Díaz-Dorransoro L, Alonso-Bur-gos A, Martínez de la Cuesta A, et al. Biocompatibility, inflammatory response, and recanalization characteristics of nonradioactive resin microspheres: histological findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 727-36. [\[CrossRef\]](#)
31. Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SE, Tatum CM, Hahl MJ, Ravindra KV, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am Coll Surg* 2009; 208: 375-82. [\[CrossRef\]](#)
32. Akinwande O, Kim D, Edwards J, Brown R, Philips P, Scoggins C, et al. Is radioembolization (90Y) better than doxorubicin drug eluting beads (DEBDOX) for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis? A retrospective analysis. *Surg Oncol* 2015; 24: 270-5. [\[CrossRef\]](#)
33. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011; 117: 4475-83. [\[CrossRef\]](#)
34. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghamai V, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intra-arterial radiotherapy with 90yttrium microspheres. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2556-63. [\[CrossRef\]](#)
35. Garden OJ. Pushing the limits of surgical management in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2011; 98: 1183-4. [\[CrossRef\]](#)
36. Anaya DA, Blazer DG, Abdalla EK. Strategies for resection using portal vein embolization: hepatocellular carcinoma and hilar cholan-giocarcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2008; 25: 110-22. [\[CrossRef\]](#)
37. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711. [\[CrossRef\]](#)
38. Azzam AZ. Liver transplantation as a management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 1347-54. [\[CrossRef\]](#)
39. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellu-lar carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 mi-crospheres. *Hepatology* 2009; 49: 1185-93. [\[CrossRef\]](#)
40. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 739-45. [\[CrossRef\]](#)
41. Chaudhury PK, Hassanain M, Bouteaud JM, Alcindor T, Nudo CG, Valenti D, et al. Complete response of hepatocellular carcinoma with sorafenib and Y radioembolization. *Curr Oncol* 2010; 17: 67-9.
42. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, Erle J, Schlosser TW, Bockisch A, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carci-noma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 949-52. [\[CrossRef\]](#)
43. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-47. [\[CrossRef\]](#)
44. Rosenbaum CE, Verkooijen HM, Lam MG, Smits ML, Koopman M, van Seeters T, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med* 2013; 54: 1890-5. [\[CrossRef\]](#)
45. Abbott AM, Kim R, Hoffe SE, Arslan B, Biebel B, Choi J, et al. Outcomes of therasphere radioembolization for colorectal metastases. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14: 146-53. [\[CrossRef\]](#)
46. Lahti SJ, Xing M, Zhang D, Lee JJ, Magnetta MJ, Kim HS. KRAS status as an independent prognostic factor for survival after Yttrium-90radioembolization therapy for unresectable colorectal cancer liver metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 1102-11. [\[CrossRef\]](#)
47. Zurkiya O, Ganguli S. Beyond hepatocellular carcinoma and colo-rectal metastasis: the expanding applications of radioembolization. *Front Oncol* 2014; 4: 150. [\[CrossRef\]](#)
48. Seidensticker M, Garlipp B, Scholz S, Mohnike K, Popp F, Steffen I, et al. Locally ablative treatment of breast cancer liver metastases: identification of factors influencing survival (the Mammary Can-cer Microtherapy and Interventional Approaches (MAMMA MIA) study). *BMC Cancer* 2015; 15: 517. [\[CrossRef\]](#)
49. Gordon AC, Gradishar WJ, Kaklamani VG, Thuluvath AJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Yttrium-90 radioembolization stops progression of targeted breast cancer liver metastases after failed chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1523-32. [\[CrossRef\]](#)
50. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH. Radiation pneu-monitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 919-24. [\[CrossRef\]](#)
51. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 1627-39. [\[CrossRef\]](#)
52. Nakamura H, Kondoh H. Emphysematous cholecystitis: complicati-on of hepatic artery embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986; 9: 152-3. [\[CrossRef\]](#)
53. 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. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 347-9. [\[CrossRef\]](#)
54. Gates VL, Hickey R, Marshall K, Williams M, Salzgi K, Lewandows-ki RJ, et al. Gastric injury from 90Y to left hepatic lobe tumors ad-jacent to the stomach: fact or fiction? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 2038-44. [\[CrossRef\]](#)
55. Chung JW, Kim HC, Yoon JH, Lee HS, Jae HJ, Lee W, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: prevalence and causative factors of extrahepatic collateral arteries in 479 patients. *Korean J Radiol* 2006; 7: 257-66. [\[CrossRef\]](#)
56. Miyayama S, Yamashiro M, Okuda M, Yoshie Y, Nakashima Y, Ikeno H, et al. The march of extrahepatic collaterals: analysis of blood supply to hepato-cellular carcinoma located in the bare area of the liver after chemoem-bolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 513-22. [\[CrossRef\]](#)
57. Seki H, Kimura M, Yoshimura N, Yamamoto S, Ozaki T, Sakai K. Deve-lopment of extrahepatic arterial blood supply to the liver during hepatic arterial infusion chemotherapy. *Eur Radiol* 1998; 8: 1613-8. [\[CrossRef\]](#)