



Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Radyomikroküre Tedavisi Uygulama Kılavuzu

Guideline for the Treatment of Liver Cancer with Y-90 Radiomicrosphere

© Cüneyt Türkmen¹, © Emre Demirci², © Nalan Alan Selçuk², © Umut Elboğa³, © Gülin Uçmak⁴, © İlknur Ak Sivrikoz⁵, © Levent Kabasakal⁶

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁶İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan İtiryum (Yttrium; Y-90) mikroküre tedavisi primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde etkin ve güvenli bir radyonüklit tedavi seçeneği sunmaktadır. Tedavinin başarısı nükleer tıp ve girişimsel radyoloji uzmanlarının multidisipliner yaklaşımı, doğru hasta seçimi ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı ile doğrudan ilişkilidir. Bu kılavuz Y-90 mikroküre tedavisinin güncel uygulamalarına rehberlik etmek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: İtiryum-90, mikroküre tedavisi, radyoembolizasyon

Abstract

Yttrium-90 microsphere therapy, which has become more common in recent years, offers an effective and safe radionuclide treatment option in the treatment of primary and metastatic liver tumors. The success of the treatment is directly related to the multidisciplinary approach of Nuclear Medicine and Interventional Radiology specialists, correct patient selection and personalized treatment approach. This guideline has been prepared to guide current applications of Y-90 microsphere therapy.

Keywords: Yttrium-90, microsphere treatment, radioembolization

1. Giriş

Son on yıllık sürede kullanımı giderek yaygınlaşan radyomikroküre tedavisi (radyoembolizasyon, selektif intraarteriyel radyomikroküre tedavisi) karaciğer tümörlerinin lokal tedavisinde önemli bir adım olmuştur. İleri evre primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisindeki palyatif etkisi klinik çalışmalarda tanımlanmış olan bu tedavinin, kişiselleştirilmiş güncel

uygulamaları özellikle primer karaciğer tümörlerinin erken ve intermediate evrede tedavisine de alternatif oluşturmaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8). Radyomikroküre tedavisinde tümörün selektif hedeflenmesi, sağlam karaciğer parankimini korumaya yönelik geliştirilen teknikler, doz-yanıt ilişkisini ortaya koyan çalışmalar ve dozimetrik yaklaşımın öne çıkması tedavinin etkinliğinin artırılması ve yaygınlaşmasında ivme oluşturan etkenlerdir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Cüneyt Türkmen, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 **E-posta:** cturkmen@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-0912-8214

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Bu gelişmelere paralel olarak “radyasyon segmentektomi” ve “radyasyon lobektomi” ve köprü tedavi seçeneği olarak uygulamalarının artması da yakın gelecekte radyoembolizasyon tedavisinin onkolojide daha etkin rol alacağına işaret etmektedir.

2. Amaç

Bu doküman radyomikroküre tedavisi uygulamalarında güncel bilgiler ışığında yol gösteren bir eğitim materyali olarak hazırlanmıştır.

3. Radyofarmasötikler

Günümüzde Y-90 ile işaretli ticari olarak erişilebilen resin ve cam mikroküreler olmak üzere iki çeşit radyomikroküre bulunmaktadır. Saf beta (β) partikülü yayan Y-90'ın dokudaki penetrasyonu maksimum 11 mm olmakla birlikte ortalama penetrasyonu 2,5 mm olarak kabul edilmektedir. Yarılanma süresi 64,1 saattir. Işınımının %94'ü ilk 11 gün içerisinde tamamlanır. SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Wilmington, MA) reçine mikroküreler, 20-60 mm çapında tasarlanmış ve 40-70 Bq/küre spesifik aktiviteye sahip Y-90 ile bağlanmış polimer esaslı kürelerdir. SIR-Spheres®'in standart 3 GBq aktivite ve 40-80 milyon küre içeren tedavi dozları bulunmaktadır ve 48 saat raf ömrü olan standart dozlardan hasta için belirlenen doz tedavi öncesi Nükleer Tıp bölümünde hazırlanır. Thera Sphere® (Boston Scientific, US) cam mikroküreler 20-30 mm çapında, 2400-2700 Bq/küre aktivitesi olan mikrokürelerdir. Thera Sphere®'in minimum 3, maksimum 20 GBq aktivite içeren doz formları mevcuttur. Hastaya spesifik sipariş edilen dozlar post-kalibre olarak 14 gün içerisinde kullanılabilir. Her vialde aktivite ile orantılı 1,2-8 milyon küre bulunmaktadır (9,10).

4. Hasta Seçimi

Radyomikroküre tedavisi için hasta seçimi, anamnez, fizik muayene, hastanın görüntüleme ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesiyle başlayıp hepatik anjiyografi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi bulgularının değerlendirilmesiyle sonlanır.

4.1. Endikasyonlar (9,10)

- Anrezektabl veya inoperabl primer veya metastatik (kolon ve NET metastazları başta olmak üzere) karaciğer tümörleri
- Anrezektabl primer karaciğer tümörlerinde cerrahi rezeksiyon veya transplantasyona köprü tedavi seçeneği olarak

4.2. Kontrendikasyonlar

4.2.1. Kesin (11)

- Gebelik, emzirme
- 1 aydan kısa yaşam beklentisi
- Hepatik arterin kateterize edilemediği durumlar
- Anjiyografi veya hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde gastrointestinal organlarda anjiyografik tekniklerle önlenmesi mümkün olmayan ekstra hepatik kaçak saptanması
- Hepatopulmoner şant oranı nedeniyle akciğer parankimine limitlerin üzerinde (ilk tedavide 30 Gy, çoklu tedavilerde kümülatif 50 Gy) radyasyon dozu maruziyeti olasılığı
- Aktif hepatik enfeksiyon

4.2.2. Rölatif (12,13)

- Karaciğer tümör yükünün %50-70'in üzerinde olması
- Doğru Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası 2'nin üzerinde olan hastalar
- Total bilirubin değerinin obstrüktif bir neden olmaksızın 2 mg/dL'nin üzerinde olması (Son dönemde stabil seyreden bilirubin yüksekliği olan hepatosellüler kanserli hastalarda segmental veya subsegmental tedavi uygulamaları yapılabilir).
- Asit varlığı, karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin değerinin 3 g/dL'den düşük, karaciğer transaminazlarının [alanin aminotransferaz (ALT)/serum glutamik pirüvat transaminaz (SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST)/serum glutamat-oksalasetat transaminaz (SGPT)] üst sınırın 5 katından yüksek olması
- Radyomikroküre tedavisi ile etkileşimi olduğu düşünülen sitemik tedavi (antianjiyogenetik tedaviler, radyosensitizan kemoterapötikler, karaciğer toksisitesi olan tedaviler gibi) ile eş zamanlı uygulamalardan kaçınılmalıdır.

5. Tedavi Planlama

5.1. Anjiyografik Değerlendirme

Radyomikroküre tedavisi planlanan hastada anjiyografik değerlendirmenin amacı karaciğerin vasküler anatomisinin ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, anatomik varyasyonların, tedavi planlanan alanı besleyen arterler ve bunların akım özelliklerinin belirlenmesi, tedavi alanından kaynaklanan ekstrahepatik dalların ortaya konmasıdır. Bu amaçla deneyimli bir girişimsel

radyolog tarafından anjiyografik değerlendirmede çölyak trunkus, gerekirse süperior mezenterik arter, hedeflenen tedavi alanına göre sağ ya da sol selektif hepatic arter injeksiyonları yapılmalıdır (14).

Anjiyografi ünitesinde hastanın pozisyonunu değiştirmeden, C-kolun hastanın etrafında tam bir dönüş yaparak BT benzeri görüntülerin elde edildiği konik ışınli bilgisayarlı tomografi (Cone Beam BT) radyomikroküre tedavisi planlanan hastaların değerlendirilmesine önemli katkılar sağlar (15). Konik ışınli BT, tümör besleyici hepatic ve ekstrahepatic arterlerin saptanması, hedeflenen alandan kaynaklanan ekstrahepatic dalların belirlenmesi ve lezyonun tamamına ulaşılıp ulaşılamadığının gösterilmesi açısından son derece faydalıdır. Dozimetrik hesaplamalar için volumetrik analizlerin yapılmasında da kullanılabilir.

Gastroduodenal arterin (GDA) embolize edildiği olgularda, bu arter alanını besleyen hepatic arter kaynaklı, embolize edilmesi çok daha zor olan ince dalların belirginleşebileceği dikkate alınmalı ve zorunlu olmadıkça GDA embolizasyonu yapılmamalıdır. Sağ gastrik, falsiform, supraduodenal, sol inferior frenik, aksesuar sol gastrik ve benzeri arterlerin de tedavi alanı ile ilişkisine bağlı olarak anjiyografi sırasında değerlendirilmesi gerekebilir (16,17,18).

Sistik arterin tedavi alanında kaldığı olgularda, mümkünse sistik arterin distaline geçilerek, tedavi yapılmalıdır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda sistik arterin proksimalden koil ile kalıcı ya da gel foam ile geçici embolizasyonu tedaviden hemen önce yapılabilir. Ancak kolesistektomi gerektiren radyasyona bağlı kolesistit gelişim riski, oldukça düşük (<%2) olduğundan bazı ekoller sistik arterin proksimal embolizasyonu yerine, tedavi alanına katmayı tercih etmektedirler (19).

Embolize edilen damarlar, kısa sürede revaskularize olabilir veya kollateral gelişimine yol açabilir. Bu nedenle anjiyografik değerlendirme ile tedavi arasındaki süre mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve tedavi öncesi embolize edilen damarların durumu yeniden kontrol edilmelidir. Tümörün bir ana arter ve bir veya daha fazla başka arterlerden kaynaklanan aksesuar arter ile beslendiği durumlarda, aksesuar arterlerin koil ile embolize edilerek, tüm tümör dokusuna tek ana arterden ulaşılacak şekilde kan akımının yeniden modellenmesi de yapılabilir. Bu şekilde tümörün tamamının tek arterden tedavi edilmesi ve işlemin basitleştirilmesi mümkün olabilmektedir.

Kemoterapi alan hastalarda, hepatic arter intimasının frajilitesi artmaktadır. Biyolojik ajanların

ve bunlar içinde de en sık olarak bevacizumab'ın vasküler istenmeyen etkilere yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle bevacizumab'ın tedaviden 4-6 hafta önce kesilmesi önerilmektedir. Tedaviyi engelleyebilecek diseksiyonlardan kaçınmak için, bu hastalarda kateter ve kılavuz tel manipülasyonları daha dikkatli yapılmalıdır. Anjiyografik işlem hepatic arter perfüzyonunun sintigrafik değerlendirmesi için Tc-99m MAA enjeksiyonu ile sonlandırılır.

5.2. Hepatic Arter Perfüzyon Sintigrafisi (Teknesyum-99m Makroagregat Albümin)

Planlama anjiyografisi sırasında hepatic arter dallarına enjeksiyonu yapılan Tc-99m-MAA'nın 75-150 MBq dozda, 4 cc volümde ve yaklaşık 400.000 partikül içerecek şekilde hazırlanmış olması önerilmektedir. Bağlanmış olan Tc-99m MAA enjektöre çekildikten sonra transportu ve enjeksiyonu esnasında partiküllerin parçalanmasını önlemek amacıyla sert hareketlerden kaçınılmalı, enjeksiyon öncesi hafifçe yapılan 90°'lik şırınga hareketi ile radyofarmasötik homojenize edildikten sonra yavaş enjeksiyon ile verilmelidir. Planar görüntüler üzerinden yapılan hesaplamalarda akciğer şant oranının toraks ve abdominal bölgedeki atenüasyon farklılıkları ve solunum hareketi ile karaciğerin sağ akciğer bazaline doğru yer değiştirmesi nedeniyle olduğundan yüksek olarak hesaplandığı bilinmektedir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleri üzerinden atenüasyon düzeltme ile yapılan hesaplamaların doğruluğunun daha yüksek olduğu ancak her iki yöntemin de Tc-99m-MAA'nın ayrışması ya da partiküllerin parçalanmasından kaynaklanan yüksek şant oranlarını ekarte edemediği göz önüne alınmalıdır. Tc-99m MAA uygulamanın hemen öncesinde işaretlenmeli ve enjeksiyonundan sonra mümkün olan en kısa sürede hasta görüntülenmelidir (20).

Hepatopulmoner şant oranı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır.

Hepatopulmoner Şant Oranı: Akciğer Sayımları/ Akciğer ve Karaciğer Sayımları x 100

Nadir olmayarak anjiyografide gastrointestinal sisteme kaçak olmamasına rağmen sintigrafide kaçaklarla karşılaşmak mümkündür. Bu gibi durumda izlenecek ideal yol, girişimsel radyolog ile nükleer tıp hekiminin hem sintigrafi hem de anjiyografi görüntülerini birlikte tekrar değerlendirmeleridir. Kaçağa sebep olabilecek ve anjiyografide gözden kaçmış küçük bir arter tespit edilmesi durumunda hastaya yeniden planlama anjiyografisi uygulanabilir ve bu anjiyografi sırasında tespit edilen dal mümkünse koil ile embolize edilir.

Sintigrafide kullanılan Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışma sebebiyle serbest Tc-99m'ye ayrışması özellikle gastrik bölgede yanlışlıkla kaçak olarak yorumlanabilir. Tc-99m-MAA'nın *in vivo* ayrışması enjeksiyondan 1 saat sonra artmaktadır. Bu nedenle, anjiyografi işleminde Tc-99m-MAA enjeksiyonunu takip eden 1 saat içinde hepatic arter perfüzyon sintigrafisinin yapılması yanlış yorumlamalara engel olması bakımından oldukça önemlidir. Sintigrafi optimizasyonu için serbest Tc-99m'nin sekrete edileceği glandüler organlardan sekresyonu inhibe edecek yaklaşımlar da kullanılmalıdır. Bu amaçla, anjiyografi öncesinde 600 mg sodyum perklorat solüsyonu hastaya oral yoldan verilebilir (21).

Tedavi planlama için yapılan hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde çok nadir olmayarak falsiform arter trasesi boyunca karın ön duvarına çoğunlukla supraumbilikal deri altı yumuşak dokuya kaçak bulgusu gözlenebilmektedir. Falsiform arter aracılığıyla karın ön duvarına kaçak saptanması durumunda Y-90 mikroküre tedavisi sonrası deri altı enflamasyon ve radyasyon hasarı gelişme riskine karşı tedavi sırasında karın ön duvarına soğuk kompres uygulaması ile vazospazm yapılması önerilir. Falsiform ligament boyunca karın ön duvarına belirgin kaçak olan hastalarda oluşabilecek ağrı ve deri nekrozu gibi komplikasyonların engellenmesi amacıyla falsiform arterin koil ile embolizasyonu değerlendirilmelidir.

Hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde mümkünse SPECT/BT hibrid görüntülemenin eklenmesi karaciğer normal parankimi ve tümör Tc-99m MAA dağılımının daha iyi değerlendirilmesi için önerilir.

5.3. Doz Hesaplama

5.3.1. Y-90 Cam Mikroküreler için Tek Kompartman Modeline Göre Tedavi Dozu Belirleme

Y-90 cam mikrokürelerde tedavi aktivitesi belirlenmesi için karaciğer lob ve/veya segment hacmine ve hepatopulmoner şant oranına dayanan ve medikal internal dozimetrik yaklaşımı (MIRD) temel alan pratik bir yöntem rutin uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır (10,22). Bu tek kompartmana dayalı dozimetrik yöntemde Y-90 cam mikrokürelerin hedef karaciğer volümünde homojen dağıldığı kabul edilerek hedef karaciğer kütlelerini dikkate alan bir tedavi aktivitesi hesaplama formülü önerilmektedir (23). Bu hesaplama yönteminde tümör için hedef radyasyon dozu tam olarak bilinmemekle beraber, hepatic yetmezlik riskini en aza indirmek için mevcut toksisite çalışmalarının sonuçlarına dayanarak lobar yaklaşımda önerilen doz 100-150 Gy aralığındadır (24). Segmenter yaklaşımda ise

dozun >190 Gy olması sınırlı sayıda da olsa doz-etkinlik çalışmalarının sonuçlarına dayanarak önerilmektedir (10,25,26).

Y-90 cam mikroküreler için tedavi aktivitesi belirlemede önerilen formül:

$$\text{Aktivite (GBq)}: \text{doz (Gy)} \times \text{karaciğer kütlesi (kg)}/50$$

Standart yöntem dışında doz hesaplamasında tümör ve sağlıklı parankim dozlarının ayrı ayrı hesaplanması için çok kompartmanlı partiyon modeli de kullanılabilir.

5.3.2. Y-90 Resin Mikroküreler için Vücut Yüzey Alanına Dayanan Doz Belirleme

Y-90 reçine mikrokürelerde hastaya verilecek tedavi aktivitesinin belirlenmesi "vücut yüzey alanı" ve "partiyon modeli" yöntemlerine dayanan yöntemlerle yapılabilir. Vücut yüzey alanına dayanan hesaplamada, tedavi için gerekli aktivite miktarı hastanın boy ve vücut ağırlığından hesaplanan vücut yüzey alanı ve tümörün karaciğerdeki hacimsel oranı (tümör/karaciğer oranı) verilerine dayanan formülle belirlenir (10):

$$\text{Aktivite (GBq)}: [\text{Vücut yüzey alanı (m}^2\text{)} - 0,2] + \text{tümör hacmi}/\text{tümör hacmi} + \text{karaciğer hacmi}$$

Bu formülde yer alan karaciğer ve tümör volümleri hastanın güncel BT, MRG veya SPECT/BT görüntülemelerinden hesaplanır. Vücut yüzey alanına dayanan Y-90 reçine mikroküre tedavi dozu hesaplama yönteminde karaciğer fonksiyonu sınırda olan hastalarda hesaplanan dozun %10-20 azaltılması önerilmektedir. Ayrıca, hepatopulmoner şant oranına göre de gerekli doz azaltımlarının yapılması önerilmektedir (Tablo 1). Bu sayede akciğer şanti yüksek bulunan hastalarda akciğer fibrozisi gelişme riski azaltılmış olmaktadır (10,27).

5.3.3. Partiyon Modeline Göre Tedavi Dozu Belirleme

Bu yöntemin amacı tümöre hedeflenen maksimum doz verilirken, tümör dışında kalan karaciğer parankimine güvenli doz sınırının korunmasıdır. Partiyon modelinde Y-90 mikroküre tedavi dozunun hesaplanmasında aşağıdaki veriler kullanılır (28,29,30,31).

Tablo 1. Y-90 reçine mikroküre tedavisinde akciğer şant oranına göre önerilen tedavi doz azaltım yüzdeleri

Şant Oranı	Tedavi dozu azaltım önerisi
< %10	Gerek yok
%10-15	%20
%15-20	%40

- BT, MRG veya SPECT/BT yöntemlerinden herhangi biriyle tümör ve tümör-dışı karaciğer hacimleri hesaplanır.
- Tc-99m-MAA hepatic arter perfüzyon sintigrafisi SPECT ya da SPECT/BT görüntüleri kullanılarak tümör ve tümör-dışı karaciğer dokusunun alacağı aktivite oranı (T/N) hesaplanır:

$T/N: (\text{tümör aktivitesi}/\text{tümör kütlesi})/(\text{karaciğer aktivitesi}/\text{karaciğer kütlesi})$

- Akciğer (hepatopulmoner) şant oranı Tc-99m-MAA hepatic arter perfüzyon sintigrafisi kullanılarak hesaplanır.

Bu parametreler hesaplandığında aşağıdaki formül kullanılarak Y-90 mikroküreler için partiyon modeline göre tedavi dozu hesaplanmış olur:

$A(\text{GBq}): D \text{ karaciğer } [(T/N \times \text{tümör kütlesi}) + \text{karaciğer kütlesi}]/49670 \text{ (1-akciğer şant \%}/100)$

D karaciğer: karaciğer için Gy cinsinden nominal dozdur.

Partiyon modeli kullanıldığında, D değerinin karaciğer rezervi yeterli olan hastalarda tümör-dışı karaciğer parankiminde 50-70 Gy'yi, geçmemesi toksisite riskinin artırılmaması için önem taşır (32,33). Modifiye edilmiş partiyon modelleri MIRD ve voksele dayalı dozimetri hem Y-90 reçine mikroküreler hem de Y-90 cam mikroküreler için kullanılabilir. Partiyon modeli ve voksele dayalı doz dağılım eğrilerinin oluşturulduğu dozimetri yazılımları kişiselleştirilmiş yaklaşım için en uygun doz belirleme yöntemidir (34,35). Ancak infiltratif tümörler veya multifokal tümörlerde uygulaması kısıtlamalar içermektedir (36,37).

6. Tedavi Uygulama

Tedavi öncesi hasta işlem hakkında bilgilendirilmeli, olası risk ve komplikasyonlar ve tedavi etkinliği konusundaki beklentiler tartışılarak onamı alınmalıdır.

7. Yan Etkiler (11,38)

7.1. Sık Görülen (%2-40)

- Halsizlik
- Abdominal ağrı
- Bulantı, kusma
- Ateş
- Transaminazlarda geçici yükselme

7.2. Olası Şiddetli Yan Etkiler (%2-8)

- Kronik abdominal ağrı

- Hedef dışı organlarda radyasyon etkisine bağlı bulgular (radyasyon gastriti, gastrik ülser, intestinal ülser ve kanama, pankreatit, radyasyon pnömonitisi)
- Radyasyona bağlı karaciğer yetmezliği

8. Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedavi sonrası görüntüleme tedavi öncesinde Tc-99m MAA sintigrafisi ile simülasyonu yapılan hedef karaciğer volümündeki mikroküre dağılımı ve ekstrahepatik dağılımların değerlendirilmesi, olası farklılıkların erken dönemde saptanması ve tedavi sonrası dozimetrik yaklaşımlar için gereklidir. Görüntüleme SPECT ve PET kameralar kullanılarak yapılabilir (39,40).

9. İzlem

Y-90 mikroküre tedavisi sonrası hasta kanama kontrolü için birkaç saat izlendikten sonra tıpkı planlama anjiyografi işlemine olduğu gibi aynı gün taburcu edilebilir. Eğer hastanın genel durumu veya komplikasyon riski açısından gerekli ise bir gece hastanede gözlem altında kalması da tercih edilebilir. Tedavinin erken yan etkilerinden olan bulantı-kusma ve ateş yüksekliğine karşı profilaktik olarak tedavi günü hastaya antipiretik, antiemetik ve antiasit ilaçlar verilmesi önerilmektedir.

Hastalardan haftalık olarak 1 ay süresince tam kan sayımı ve kan biyokimyası kontrolü yapılması erken dönem yan etki ve komplikasyon gelişiminin tanısı açısından önerilmektedir. Tedaviden sonraki 4-6. haftalarda erken tedavi yanıtı belirleme amacıyla PET görüntüleme yapılabilir. Ancak erken dönem değerlendirmenin hasta yönetiminde bir değişiklik yaratmasının beklenmediği durumlarda tedaviden sonraki 2-3. aylarda BT ve/veya MRG ile tedavi yanıtı değerlendirmesi ve PET görüntüleme yapılması daha iyi yanıt değerlendirme imkanı sunar. Takip sürecinde hastaların 2-3 ayda bir klinik, biyokimya ve görüntüleme modaliteleriyle takipleri önerilir (41,42).

10. Dokümantasyon

Hastaya uygulanan anjiyografik işlem ve Tc-99m MAA sintigrafisinin yanı sıra aşağıdaki parametreler dokümanite edilmelidir.

- Tedavide uygulanan radyofarmasötüğün spesifikasyonu
- Hedef tedavi volümü: tüm karaciğer, lob, segment
- Uygulanan tedavi dozu ve aktivite

- Tedavi sonrası görüntüleme bulgularına göre hedef ve hedefte olmayan radyofarmasötik dağılımı
- Hastanın taburcu edilme anındaki durumu
- Hastanın takip planlaması (hasta randevusu, istenen laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri)

11. Radyasyon Güvenliği

Nükleer tıp uzmanı, radyofarmasist ve nükleer tıp fizikçisi radyomikroküre tedavisinin radyasyon güvenliği açısından uygun koşullarda yapılmasından ve ilgili tedbirlerin alınmasından sorumludur. Bu tedbirler dozun hazırlanması, nakledilmesi, hastaya uygulanması, hasta, ortam ve personel moniterizasyonu ve radyoaktif atık yönetimi gibi aşamaları içermeli hasta ve tedaviyi uygulayan sağlık personelinin mümkün olan en düşük radyasyon dozuna maruz kalması hedeflenmelidir. Y-90 mikroküre tedavisi, Y-90 saf beta yayıcı bir radyonüklit olduğundan ve karaciğere lokal olarak uygulandığından tedavi sonrasında hastalarda özel bir radyasyon güvenliği tedbiri almak gerekmemektedir (9,10).

Kaynaklar

1. 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.e2.
2. Riaz A, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma: statistical confirmation of improved survival in responders by landmark analyses. *Hepatology* 2018;67:873-883.
3. Salem R, Gabr A, Riaz A, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology* 2018;68:1429-1440.
4. 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. doi: 10.1002/hep.26014. Epub 2013 Mar 22. PMID: 22911442.
5. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJ, et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *J Nucl Med* 2014;55:1404-1410.
6. Saxena A, Bester L, Shan L, et al. A systematic review on the safety and efficacy of yttrium-90 radioembolization for unresectable, chemorefractory colorectal cancer liver metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:537-547.
7. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (yttrium-90 microspheres) for primary and metastatic hepatic malignancies. *Cancer J* 2010;16:163-175.
8. Edeline J, Toucheffeu Y, Guieu B, et al. Radioembolization plus chemotherapy for first-line treatment of locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;6:51-59.
9. Yttrium S-S. Resin microspheres [package insert]. North Sydney. Australia: SirTex Medical; 2013.
10. Package Insert -TheraSphere® Yttrium-90 Glass Microspheres – Rev. 14. Biocompatibles UK Ltd, a BTG International group company.
11. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, 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;38:1393-1406.
12. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13-23.
13. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology* 2013;57:1078-1087.
14. Poyanli A. Radioembolization: angiographic techniques, difficult cases *Nucl Med Semin* 2019;5:117-121.
15. Louie JD, Kothary N, Kuo WT, et al. Incorporating cone-beam CT into the treatment planning for yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:606-613.
16. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-1278.
17. Borggreve AS, Landman AJEMC, Vissers CMJ, et al. Radioembolization: is prophylactic embolization of hepaticoenteric arteries necessary? A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:696-704.
18. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:571-592.
19. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:911-935.
20. Kallini JR, Gabr A, Kulik L, Salem R, Lewandowski RJ. The utility of unilobar technetium-99m macroaggregated albumin to predict pulmonary toxicity in bilobar hepatocellular carcinoma prior to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1453-1456.
21. Sabet A, Ahmadzadehfar H, Muckle M, et al. Significance of oral administration of sodium perchlorate in planning liver-directed radioembolization. *J Nucl Med* 2011;52:1063-1607.
22. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 2009;50:477-484.

23. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in ⁹⁰Ymicrosphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med* 2006;47:1209-1211.
24. 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.
25. Salem R, Padia SA, Lam M, et al. Clinical and dosimetric considerations for ⁹⁰Y: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:1695-1704. doi: 10.1007/s00259-019-04340-5. Epub 2019 May 16.
26. 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;79:163-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.062. Epub 2010 Apr 24. PMID: 20421150.
27. Sirtex medical training manual, training program physicians and institutions. Sirtex Medical Limited, Australia. Available from: http://www.sirtex.com/usa/_data/page/549/TRN-US-0320for20 US1.pdf
28. Bozkurt MF. Radioembolization: personalized treatment and protection from side effects. *Nucl Med Sem* 2019;5:122-130.
29. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol* 2014;4:210. Published 2014 Aug 19.
30. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m) Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:559-575.
31. Palard X, Edeline J, Rolland Y, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:392-401.
32. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:401-407.
33. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, et al. hepatotoxic dose thresholds by positron-emission tomography after yttrium-90 radioembolization of liver tumors: a prospective single-arm observational study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:1363-1372. doi: 10.1007/s00270-018-1949-5. Epub 2018 Apr 12.
34. Garin E, Rolland Y, Edeline J, et al. Personalized dosimetry with intensification using ⁹⁰Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med* 2015;56:339-346.
35. 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.
36. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Quart J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:168-197.
37. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with (90)Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1718-1738.
38. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology* 2017;66:969-982. doi: 10.1002/hep.29207. Epub 2017 Jul 27.
39. Haste P, Tann M, Persohn S, et al. Correlation of technetium-99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission ct and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:722-730.e1.
40. Balagopal A, Kappadath SC. Characterization of ⁹⁰ Y-SPECT/CT self-calibration approaches on the quantification of voxel-level absorbed doses following ⁹⁰ Y-microsphere selective internal radiation therapy. *Med Phys* 2018;45:875-883.
41. Yakupoglu A. Assessment of radioembolization treatment response: standardization, tips & tricks. *Nucl Med Semin* 2019;5:131-138.
42. Atassi b, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following ⁹⁰Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics* 2008;28:81-99.