Radyoembolizasyon: Anjiyografik Teknik, Zor Olgular

Radioembolization: Angiographic Techniques, Difficult Cases

Arzu Poyanlı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Radyoembolizasyon (RE), primer ve sekonder karaciğer tümörlerinin tedavisinde gittikçe daha fazla kullanım alanı bulan, etkinliği gösterilmiş bir transarteriyel tedavi yöntemidir. Tedavinin başarısını belirleyen en önemli faktörler hasta seçimi ve tedavi öncesi planlamadır. Planlama anjiyografisinin titizlikle yapılması, hedeflenen alana etkin bir şekilde ulaşımın yanı sıra, istenmeyen yan etkilerin minimale indirilmesini sağlamaktadır. Bu yazıda RE planlanan hastalarda, uygulanması önerilen anjiyografik teknik özellikler ve karşılaşılabilecek problemlerin çözümleri yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyoembolizasyon, hepatik neoplaziler, yttrium-90

Abstract

Radioembolization (RE) is an established and effective transarterial catheter-based technique that is increasingly being used in the management of primary and secondary liver malignancies. The success of RE depends on patient selection and pre-treatment planning. Meticulous planning angiography is required for prescribed optimal radiation dose in the targeted area with minimal adverse effects. In this article, recommended angiographic technique details and the solutions for the most encountered problems in the RE planning patients have been described.

Keywords: Radioembolization, hepatic neoplasms, yttrium-90

Giriş

Karaciğer tümörlerinde, radyoembolizasyon (RE) ile hedeflenen dokuya optimal dozda ve güvenli bir şekilde ulaşabilmek için multidisipliner takım çalışması şarttır. Bu yazının konusu olan işlemin girişimsel radyoloji kolunda dikkat edilmesi gereken teknik özellikler, RE'nin diğer aşamalarında olduğu gibi, günümüzde literatürde ayrıntılı bir şekilde yerini almıştır.

RE'de kullanılan cam ve reçine mikroküreler arasındaki en önemli fark, mikroküre başına düşen aktivitenin cam mikrokürede 2.500 Bq iken, reçine mikrokürede 40-80 Bq olmasıdır. Dolayısıyla aynı aktiviteyi sağlamak için reçine mikroküre kullanıldığında daha fazla mikroküreye ihtiyaç duyulmakta, bu da embolik etkiyi arttırmaktadır. Erken staz olasılığının yüksek olduğu daha önce

defalarca kemoterapi almış olan, hepatik arteriyel infüzyon pompası yerleştirilen ya da hepatik arter çapı ince olan hasta grubunda ve embolik etkinin minimal olması gereken portal ven trombozu olan olgularda, cam mikroküre kullanımı daha uygundur (1,2). Reçine mikroküre kullanıldığında, antegrad akım yavaşlarsa, hedef dışı damarlara reflüyü önlemek için injeksiyon sonlandırılmalıdır.

RE planlanan hastada karaciğerin vasküler anatomisinin ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, karaciğerin vasküler haritasının çizilmesi gereklidir. Bu şekilde tedavi planlanan alanı besleyen arterler, bunların akım özellikleri, anatomik varyasyonlar saptanarak, bu alandan kaynaklanan ekstrahepatik dalların izolasyonu sağlanmalıdır. Çölyak trunkus, gerekirse superior

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Arzu Poyanlı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: arzupoyanli@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-8851-1109

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

mezenterik arter, hedeflenen tedavi alanına göre sağ ya da sol selektif hepatik arter injeksiyonları yapılmalıdır.

Konik ışınli bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğer tümörlerinin lokal tedavilerinde önemli avantajlar sağlamaktadır (3). Anjiyografi ünitesinde hastanın pozisyonunu değiştirmeden, C-kolun hastanın etrafında tam bir dönüş yaparak elde ettiği bilgiler kullanılarak, BT benzeri görüntüler elde edilmektedir. Konik ışınli BT, tümör besleyici hepatik ve ekstrahepatik arterlerin saptanması, hedeflenen alandan kaynaklanan ekstrahepatik dalların belirlenmesi ve lezyonun tamamına ulaşılıp ulaşılamadığının gösterilmesi açısından son derece faydalıdır. Bu inceleme ile hedeflenen arterlere en uygun ulaşım açısının belirlenmesi mümkün olmaktadır ve bu sayede kullanılması gereken kontrast madde ve radyasyon dozu minime indirgenmektedir.

RE'de amaç selektif olarak tüm tümör dokusunu tedavi ederken, mümkün olduğunca fazla normal karaciğer dokusunu korumaktır. Garin ve ark. yaptıkları çalışmada, tümör yanıtını belirleyen tek parametrenin, tümör dokusuna ulaşan radyasyon dozu olduğunu bildirmişler ve eşik değer olarak 205 Gy'yi belirlemişlerdir (4). Süperselektif yaklaşımlar, sağlam karaciğer parankimini korurken, aynı zamanda tümöre ulaşan etkin radyasyon dozunun artırılmasını da sağlamaktadır. Padia ve ark. sekizi Child B, 1 tanesi Child C, 12'sinde segmental portal ven trombozu olan ve daha önce transjugular portosistemik şant yapılan 4 hastayı içeren, 20 olguluk çalışma gruplarında tek segmentten radyasyon segmentektomi yapmışlardır (5). Karaciğer fonksiyonları nispeten bozuk ve lokal agresif özellikler taşıyan bu grupta klinik olarak önemli hepatotoksisite gelişmeksizin, %95 tam yanıt bildirmişlerdir.

Bilober hastalığı olanlarda, 4-6 hafta ara ile sağ ve sol lobların ayrı ve ardışık olarak tedavi edilmesi, hem kullanılabilecek etkin dozu arttırmakta hem de karaciğer yetmezliği gelişme riskini azaltmaktadır (6). RE'de hedeflenen tedavi alanını besleyen hepatik arterden kaynaklanan, gastrointestinal trakta giden tüm arterler koil ile proksimalden ve tam olarak embolize edilmelidir.

Gastroduodenal arterin (GDA) embolize edildiği olgularda, onun alanını besleyen hepatik arter kaynaklı, embolize edilmesi çok daha zor olan ince dalların belirginleşebileceği dikkate alınmalı ve gerekmedikçe GDA embolizasyonu yapılmamalıdır.

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 yapılabilir. Ancak kolesistektomi gerektiren kolesistit gelişim riski, sistik arterin proksimal embolizasyonu ve sistik arterin tedavi alanına dahil edildiği olgularda, benzer ve son derece düşüktür (7,8). Bu nedenle bazı ekoller sistik arterin proksimal embolizasyonu yerine, tedavi alanına katmayı tercih etmektedirler (9).

Genellikle 4. segment arterinden kaynaklanan falsiform arter, batin ön duvarını ve deriyi beslemektedir. Tedavi alanında kaldığında proksimal embolizasyonu yapılabilir (Şekil 1). Falsiform arterin embolize edilmesinin teknik olarak mümkün olmadığı durumlarda deriye buz uygulaması ile kutanöz damarlarda vazokonstriksiyon sağlanarak, radyasyon dermatiti önlenabilir (10) (Şekil 2).

Embolize edilen damarlar, kısa sürede revaskülarize olabilir. Bu nedenle prova seansı ile ana tedavi arasındaki süre mümkün olduğunca kısa tutulmalı ve ana tedavi öncesi embolize edilen damarların durumu yeniden kontrol edilmelidir. Koil ile embolizasyonun mümkün olmadığı veya tercih edilmediği olgularda antireflü kateter kullanımı ya da daha distalden süperselektif infüzyon alternatif olabilir (11).

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 (12) (Şekil 3). Bu şekilde tümörün tamamının tek arterden tedavi edilmesi ve işlemin basitleştirilmesi mümkün olabilmektedir. Kompleks tümör beslenmesi, genellikle karaciğerin iki lobunun arasında ya da periferde yerleşen lezyonlarda görülmektedir.

Kemoterapi alan hastalarda, hepatik arter intimasının fragilitesi artmaktadır. Biyolojik ajanların ve bunlar içinde de en sık olarak bevacizumabın vasküler istenmeyen etkilere yol açtığı bilinmektedir (13). Bu nedenle bevacizumabın RE'den 4-6 hafta önce kesilmesi önerilmektedir ve tedavi yapılmasını engelleyebilecek diseksiyonlardan kaçınmak için, bu hastalarda kateter ve kılavuz tel manipulasyonları daha dikkatli yapılmalıdır.

Yüksek şant oranları nedeniyle akciğerin >30 Gy aktiviteye maruz kaldığı durumlarda RE kontrendikedir. Hepatosellüler karsinomda (HSK) yüksek akciğer şantı olasılığı, diğer tümör tiplerinden daha fazladır (%14'e karşılık %3) (14). Diğer risk faktörleri, tümör yükünün yüksek olması, vasküler invazyon, arteryoportal şant ya da infiltran natürde tümör varlığı olarak sıralanabilir.

Şekil 1. Kolon CA ve karaciğerde her iki lobda multipl metastazları olan 45 yaşında erkek hastada, ardışık selektif lobar RE kararı alındı. Dominant hastalık solda olduğu için ilk seans sola planlandı. **1a.** Yapılan hepatic anjiyografide, sol hepatic arter proksimalinden kaynaklanan sağ gastrik arter (oklar) saptandı. **1b.** Sağ gastrik arter selektif olarak kateterize edilerek, koil ile embolize edildi. Ardından yapılan sol selektif hepatic anjiyografide, oklarla işaretlenen arterin karaciğer kontürünü geçtiği izlendi. **1c.** Bu arter mikrokater ile selektif olarak kateterize edildiğinde, falsiform arter olduğu saptandı. **1d.** Falsiform arter embolize edildi (ince ok falsiform arterdeki, kalın ok sağ gastrik arterdeki koilleri göstermektedir). Ardından sol hepatic arterden Tc-99m makroagregat albümin infüzyonu yapıldı

Şekil 2. **2a.** Karaciğer 4. Segmentte 8x8,6 cm boyutlarında HSK bulunan ve sol lob lateral segmenti atrofik olan hastada, sol hepatic loba RE planlandı. **2b.** Selektif sol hepatic arter anjiyosunda kitlenin yoğun bir şekilde boyandığı gözlemlendi. Ekstrahepatik dal dikkat çekmedi. **2c.** Tc-99m makroagregat albümin infüzyonu sonrasında yapılan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/bilgisayarlı tomografide (BT) kitlerde ve falsiform arterde (oklar) yoğun tutulum saptandı. Anjiyografide saptanan bir falsiform arter olmadığı için umbilikal bölgeye buz uygulaması ile tedavinin yapılması planlandı. **2d.** Y-90 verilmesinin ardından alınan SPECT/BT’de falsiform arter tutulumu izlenmedi

Şekil 3. Primeri kolon CA olan metastatik karaciğer hastalığı. **3a.** Pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT), **3b.** Manyetik rezonans incelemesi. Altı hafta arayla selektif sol ve sağ lobar tedavi planlandı. **3c.** Hepatik anjiyografide, sol hepatik arterin bir cm'lik ana trunkusu takiben, medial ve lateral segment arterlerine ayrıldığı izlendi. **3d.** Selektif sol hepatik arter anjiyografisinde, medial (siyah ok) ve lateral (beyaz ok) sektör arterlerinin ayrıldığı noktadan kaynaklanan sağ gastrik arter (yıldız) izlendi. İnce kalibre olan ve tortüöz seyir gösteren, sağ gastrik arter selektif kateterize edilemediği için embolize edilemedi. **3e.** Lateral sektör arter selektif anjiyografisinde, 4. Segmentteki lezyonun lateral marjini bu arterin beslediği görüldü. Lateral sektör arteri proksimalden koil ile embolize edildi. Lezyonun tamamının 4. Segment arterinden perfüze olduğu izlendi. Embolize edilemeyen sağ gastrik arter orjini geçilerek, 4. segment arterinden Tc-99m makroagregat albümin (MAA) infüzyonu yapıldı. **3f.** MAA infüzyonu sonrası tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/BT görüntüsünde, lezyonun tamamına ulaşıldığı izlenmekte

Şantın kabul edilebilir sınırlara çekilmesi için doz azaltılması bir yöntemdir, ama bunun da tedavinin etkinliğini azalttığı bilinmektedir (15). Literatürde, tümör besleyen damardaki akımı koruyacak kadar kemoembolizasyon (KE), partikül embolizasyonu ya da sorafenib uygulamaları sonrasında akciğer şantının azaltılarak, RE tedavisinin etkin bir şekilde uygulanabildiği olgular bildirilmektedir (16,17,18).

HSK olgularında, hepatik arter-hepatik ven şant oranı %2,4 iken, arteryoportal şant sıklığı %28,8 olarak bildirilmektedir ve bu şantlara portal ven trombozu eşlik etme olasılığı %65,4'tür (19). Arteryo venöz şant bulunan olgularda, olası yüksek akciğer şant riski yanında, hedeflenen alana etkin olarak ulaşamayacağı için transarteryel tedaviler ile tümör kontrolünün suboptimal olacağı aşikardır. Yukarıda belirtilen yöntemlerle şant kontrol altına alınıp, minimal yan etkiyle hedeflenen dokuya tedavi edici dozlarda ulaşmak amaçlanmalıdır.

Ana tedaviyi yaparken, mikrokater pozisyonu ve enjeksiyon hızı prova seansı ile birebir aynı olmalıdır.

Karaciğer tümörlerinin tedavisinde RE zaman içinde daha fazla yer bulmasına rağmen, KE, tedavi kriterlerine uyan hastalarda halen yaygın olarak kullanılmaktadır. KE yapılan hastalarda tümör progresyonu ve portal ven trombozu gelişimi, RE'ye geçişin en sık sebeplerini oluşturmaktadır (20). Ancak özellikle dört seanstan fazla KE yapılan hastalarda, arter çapında inceleme ve arteryel akımın azalması nedeniyle, RE'ye geçiş mümkün olamayabilmektedir.

Sonuç

RE, literatürde yer alan geniş çaplı çalışmalar ışığında, özelleşmiş merkezlerde primer karaciğer tümörleri ve karaciğer metastazlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan, etkinliği gösterilmiş bir tedavi yöntemidir. İşlem, teknik olarak belirlenen uygun standartlarda yapıldığında son derece güvenlidir. Çok dikkatli, titiz anjiyografik teknik uygulamalar, hedeflenen dokuya minimal yan etki ve maksimum etkin tedavi dozu ile ulaşılmasını sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Sofocleous CT, Violari EG, Sotirchos VS, et al. Radioembolization as a salvage therapy for heavily pretreated patients with colorectal cancer liver metastases: factors that affect outcomes. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:296-305.
2. Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, et al. Outcomes of radioembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: resin versus glass microspheres. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:812-821.e2.
3. Lucatelli P, Argiro R, Bascette S, et al. Single injection dual phase CBCT technique ameliorates results of transarterial chemoembolization for hepatocellular cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:3-91.
4. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med* 2012;53:255-263.
5. Padia SA, Kwan SW, Roudsari B, Monsky WL, Coveler A, Harris WP. Superselective yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma yields high response rates with minimal toxicity. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1067-1073.
6. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, et al. Hepatic toxicity after radioembolization of the liver using 90Y-microspheres: sequential lobar versus whole liver approach. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1109-1118.
7. McWilliams JP, Kee ST, Loh CT, Lee EW, Liu DM. Prophylactic embolization of the cystic artery before radioembolization: feasibility, safety, and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34:786-792.
8. Topcuoglu OM, Alan Selcuk N, Sarikaya B, Toklu T. Safety of transarterial radioembolization with Yttrium-90 glass microspheres without cystic artery occlusion. *Radiol Med* 2019;124:575-580. doi: 10.1007/s11547-018-00984-9. [Epub ahead of print].
9. Boas FE, Bodei L, Sofocleous CT. Radioembolization of colorectal liver metastases: indications, technique, and outcomes. *J Nucl Med* 2017;58:104-111.
10. Wang DS, Louie JD, Kothary N, Shah RP, Sze DY. Prophylactic topically applied ice to prevent cutaneous complications of nontarget chemoembolization and radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:596-600.
11. Pasciak AS, McElmurray JH, Bourgeois AC, Heidel RE, Bradley YC. The impact of an antireflux catheter on target volume particulate distribution in liver-directed embolotherapy: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:660-669.
12. Spreafico C, Morosi C, Maccauro M, et al. Intrahepatic flow redistribution in patients treated with radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:322-328.
13. Pieper CC, Willinek WA, Thomas D, et al. Incidence and risk factors of early arterial blood flow stasis during first radioembolization of primary and secondary liver malignancy using resin microspheres: an initial single-center analysis. *Eur Radiol* 2016;26:2779-2789.
14. Gaba RC, Zivin SP, Dikopf MS, et al. Characteristics of primary and secondary hepatic malignancies associated with hepatopulmonary shunting. *Radiology* 2014;271:602-612.
15. Ward TJ, Tamrazi A, Lam MG, et al. Management of high hepatopulmonary shunting in patients undergoing hepatic radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1751-1760.
16. Gaba RC, Vanmiddlesworth KA. Chemoembolic hepatopulmonary shunt reduction to allow safe yttrium-90 radioembolization lobectomy of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1505-1511.
17. Kwok N, Irani Z, Sheth R, Arellano RS. Hepatopulmonary shunt reduction with bland embolization for yttrium-90 radioembolization. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:369-370.
18. Theysohn JM, Schlaak JF, Müller S, et al. Selective internal radiation therapy of hepatocellular carcinoma: potential hepatopulmonary shunt reduction after sorafenib administration. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23:949-952.
19. Ngan H, Peh WC. Arteriovenous shunting in hepatocellular carcinoma: its prevalence and clinical significance. *Clin Radiol* 1997;52:36-40.
20. Johnson GE, Monsky WL, Valji K, Hippe DS, Padia SA. Yttrium-90 radioembolization as a salvage treatment following chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1123-1129.