



ARAŞTIRMA / RESEARCH

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinomlarda transarteriyel radyoembolizasyon tedavisinin sağkalım üzerine etkisi

Effect of transarterial radioembolization therapy on survival in intrahepatic cholangiocellular carcinoma

Hüseyin Tuğsan Ballı¹, İsa Burak Güney², Ferhat Can Pişkin¹, Kairgely Aikimbaev¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, ²Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2019;44(4):1379-1385.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to present the survival analyses of patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma who are ineligible for surgical treatment and treated with transarterial radioembolization.

Materials and Methods: Twenty-eight patients with intrahepatic cholangiocellular carcinoma who were not eligible for surgical treatment were included in this study. All patients were treated by transarterial radioembolization. The survival time of the patients who were followed up after diagnosis was recorded. Kaplan-Meier survival analysis was used to calculate survival.

Results: The mean age was 60.46 years. While minimum age of patients was 36 years, maximum age of patients 84 years. The median follow-up was 14 months (min:3, max:33). The median survival time of the patients was 22 months (min:3 months, max:33 months). In addition, the survival time of patients who received chemotherapy and patients who did not receive chemotherapy, patients with solitary tumor, patients with multifocal tumor, patients with tumor unilobar and patients with bilobar were calculated and no significant difference was found between the groups.

Conclusion: Although modern chemotherapy has increased this survival rate, it has not been able to increase the median survival beyond 12 months. When these data are taken into consideration, it is seen that transarterial radioembolization treatment prolongs survival.

Keywords: Liver, cholangiocellular carcinoma, radioembolization, transarterial

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, cerrahi tedaviye uygun olmayan ve transarteriyel radyoembolizasyon yöntemi ile tedavi edilen intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom hastalarının sağkalım sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom tanısı almış ve cerrahi tedaviye uygun olmayan 28 hasta dahil edildi. Hastaların tamamı transarteriyel radyoembolizasyon yöntemi ile tedavi edildi. Tanı konduktan sonra takipleri başlayan hastaların sağkalım süreleri kayıt altına alındı. Sağkalım süreleri hesaplanırken Kaplan-Meier yaşam analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmada toplamda 28 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama yaş 60,46 yıl olup minimum yaş 36 yıl, maksimum yaş ise 84 yıldır. Hastaların medyan takip süresi 14 ay olarak hesaplandı (min:3- maks:33). Hastaların medyan sağkalım süresi 22 (min:3 ay, max:33 ay) aydır. Ayrıca kemoterapi almış hastalar ile almamış hastalar, soliter tümörü olan hastalar ile multifokal tümörü olan hastalar, tümörü unilobar olan hastalar ile bilobar olan hastaların sağkalım süreleri hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Modern kemoterapi uygulamaları bu sağkalım oranında artış sağlamış olsa da medyan sağkalımı 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. Bu veriler dikkate alındığında transarteriyel radyoembolizasyon tedavisinin sağkalım süresini uzattığı görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, kolanjiyosellüler karsinom, radyoembolizasyon, transarteriyel.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Tuğsan Ballı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: tugsanballi@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.06.2019 Kabul tarihi/Accepted: 09.08.2019 Çevrimiçi yayın/Published online: 15.09.2019

GİRİŞ

Intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malignitesidir¹. Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile 20'sini oluşturur^{1,2}. İKK insidansı, 1975–1979'da 100.000'de 0.32'den 1995–1999'da 100.000'de 0.85'e yükselmiştir¹. Günümüzde batı ülkelerinde erişkin popülasyonda insidansı 100 000'de 2,1'dir³. Prognozu oldukça kötüdür, rezeke edilen hastalar dahil beş yıllık sağkalım %5'in altındadır⁴. Cerrahi tedavi şu anda tek potansiyel tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir, ancak ne yazık ki hastaların sadece %30'u anatomik koşullar, yetersiz karaciğer rezervi veya sınırlı komorbiditeleri nedeniyle cerrahi tedaviye uygun olmaktadır⁵.

Rezeke edilemeyen hastaların median sağkalımının 6 - 12 ay olduğu bildirilmiştir. Cerrahi tedavi uygulanamayan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, perkütan ablasyon, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır⁶. Rezeke edilmeyen İKK hastalarında günümüzde ilk seçenek sistemik kemoterapidir ve gemsitabin tabanlı tedavi protokolleri uygulanmaktadır⁷. Ancak sistemik kemoterapinin toksik etkileri yüksektir⁸. Bununla birlikte sistemik kemoterapinin tedaviye yanıt oranları %10 ile %20 aralığında kalmaktadır⁷. Sistemik kemoterapide tedavi etkinliğinin düşük olması, yan etkilerin fazla olması lokorejyonel tedavilere ilgiyi arttırmaktadır. Bununla birlikte rezeke edilmeyen İKK'de optimal tedavi yöntemi konusunda henüz bir standart oluşturulamamıştır.

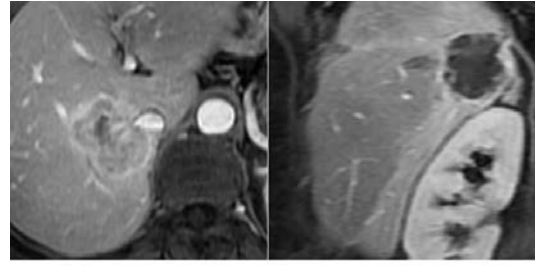
Bu tedaviler arasında yer alan Radyofrekans Ablasyon (RFA) ve Transarterial Kemoembolizasyon (TAKE) birçok merkez tarafından kullanılmaktadır. Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) İKK'de lokal olarak kullanılan diğer bir tedavi yöntemidir⁹. Karaciğer dokusunun radyasyon hassasiyeti nedeniyle TARE yöntemi, selektif, internal olduğu için lokal ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir¹⁰. TARE tedavisinde ana hedef vasküler yollar kullanılarak doğrudan tümöre yüksek ve öldürücü dozlarda radyasyon verebilmektir, aynı zamanda karaciğerin sağlam parankim dokusuna en az düzeyde radyasyon temasını sağlamaktır¹⁰.

TARE tedavisinin İKK'de sağkalımı üzerine etkisinin araştırıldığı yeni çalışmalar yayınlanmaktadır. Çalışmaların birçoğunda amaç İKK hastalarının

cerrahi tedaviye uygun olmalarını sağlamaktır. Ancak yapılan çalışma sayısı arttıkça İKK hastalarında TARE tedavisinin etkinliği daha çok konuşulmaya başlanmıştır. Biz bu çalışmamızda TARE tedavisi alan hastalarımızda sağkalımın nasıl etkilediğini gösterdik. Bu çalışmanın amacı, TARE ile tedavi edilen, İKK hastalarında biyokimyasal ve tümöral yanıt ile sağkalım sonuçlarını sunmaktır. Bu çalışmanın cerrahiye uygun olmayan İKK hastaları için farklı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağına inanmaktayız.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2014 ve 2017 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde takibi yapılan, radyolojik ve/veya biyopsi alınarak patolojik olarak İKK tanısı almış ve cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların cerrahiye uygun olup olmadıkları Milan kriterleri ile belirlendi. Hastalara yapılan tedaviler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Ünitesinde gerçekleştirildi.



Resim 1: İKK hastasına ait TARE öncesi ve sonrası MR görüntüleri

Uygulama

Çalışmaya dahil edilen 28 hastanın tamamına TARE yapıldı. Hastaların tamamında tedavi sonrası radyolojik ve biyokimyasal tepkileri belirli aralıklarla takip edildi. Tüm hastalar tedaviye başlamadan önce biyokimyasal belirteçler açısından değerlendirildi.

Aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), alkalenfosfataz (ALP), bilirubin değerleri ölçüldü. AST/ALT/ALP seviyeleri normalin 5 katından ve bilirubin seviyeleri 2 mg/dL' den fazla olan hastalar işleme alınmadı.

Hastalarımızı ayrıca daha önceden kemoterapi alıp almamalarına göre de değerlendirdik. Daha önce sistemik kemoterapi (Gemcitabin+Sisplatin

kombinasyon tedavisi) görmüş ve tedaviye yanıt alamamış 12 hasta ile daha önce kemoterapi tedavisi almamış 16 hastaya TARE uygulandıktan sonra tedaviye verdikleri yanıt açısından değerlendirildi.

Dışlanma kriterleri olarak karaciğer rezervi esas alındı. Karaciğer rezervi biyokimyasal olarak değerlendirildi; alkalen fosfataz, alanin transferazın normal değerlerinin 5 katından ve bilirubin 2 mg/dL fazla olması üst sınır olarak kabul edildi. Bu sınırların dışında kalan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Transarteriyel radyoembolizasyon

TARE tedavisi, selektif bir internal radyasyon tedavisi şeklindedir (SIRT) ve 20-60 mikron mikrokürelerin transkater arteriyel iletimini içerir¹¹. Y-90 saf bir β yayıcıdır ve 64.1 saatlik bir fiziksel yarı ömre sahip kararlı Zr-90'a bozunur. β parçacıklarının ortalama enerjisi, 0.9367 MeV'dir, dokudaki ortalama menzili 2.5 mm olup maksimum menzil 12mm'dir.

Genellikle, eksternal radyasyon uygulamalarına kıyasla çok daha yüksek lokal dozlara ulaşan, 120 Gy'lik bir hedef doz verilir¹². Bu çalışmadaki hastalar sadece Y-90 reçine mikrosferleri (SIRSpheeres, SirtexMedical Limited, LaneCove, Avustralya) ile yapılan işlemleri içermektedir. Y-90 reçine mikrosferlerinin öngörülen tipik aktivitesi, her biri 50 Bq aktivite ve yaklaşık 35 milyon mikrosfer (20–50 milyon aralık) içeren 1.5-2 GBq'tır. Bu teknik için tedavi planlaması daha önce yapılmış çalışmalar dikkate alınarak planlandı¹³.

Arteriyografi transfemoral arter yaklaşım ile planlandı. ConeBeam CT eşliğinde tümör belirleyicileri çölyak trunkus ve/veya superior mezenterik arterden belirlenerek mikroküreler eşliğinde hepatopulmoner şantın büyüklüğü ve anjiyografik olarak gizli aferent ekstrahepatik arterlerin varlığı yaklaşık 100 MBq teknesyum-99 m makroagüle edilmiş albüminin (99mTC-MAA) hepatic arteriyel enjeksiyonu ile değerlendirildi.

Tedavi planlaması için yapılan arteriyografinin ardından 2 hafta içinde ikinci bir hepatic arter kateterizasyonu yapılarak %5'lik dekstroz içinde süspansiyon edilmiş Y-90 reçine-mikrosferleri aralıklı floroskopik görüntüleme altında enjekte edildi, korunan antegrad hepatic arter akışımı değerlendirmek için kontrast madde ile değiştirildi. Y-90 -mikrosfer aktivitesi tümör yüküne göre, tek seans veya birden fazla seans uygulandı¹⁴. Uygulamanın hemen ardından doğrulama yapmak için 24 saat içinde foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

(SPECT) ile Y-90mikroküre birikimi takip edildi.

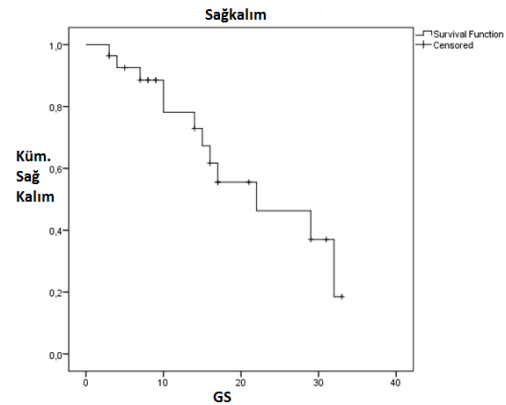
İstatistiksel analiz

Çalışmada kategorik değişkenler özetlenirken n(%), sürekli değişkenler olan ortalama takip süresi özetlenirken ise ortalama \pm standart sapma (minimum değer - maksimum değer) kullanıldı. Yaşam sürelerinin hesaplanmasında Kaplan-Meier yaşam analizi uygulandı. Yaşam süreleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ise ortalama \pm standart hata değerleri ile sunuldu ve hesaplanması mümkün olan yerlerde (sağkalım oranı < %50 olan) medyan değerler de verildi. $p < 0,05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 19 paket programı kullanıldı (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Tablo 1. Demografik bilgiler ve tümörlerin klinik özellikleri

Özellik	n (%)
Yaş (ortalama \pm SD)	60.46 \pm 11.5
Cinsiyet	
Erkek	11 (%39.2)
Kadın	17 (%60.7)
Sistemik kemoterapi	
Evet	12 (%42.8)
Hayır	16 (%57.1)
Tümör lokasyonu	
Bilobar	19 (%67.8)
Unilobar	9 (%32.1)
Tümör odak sayısı	
Soliter	12 (%42.8)
Multifokal	16 (%57.1)

SD: standart sapma



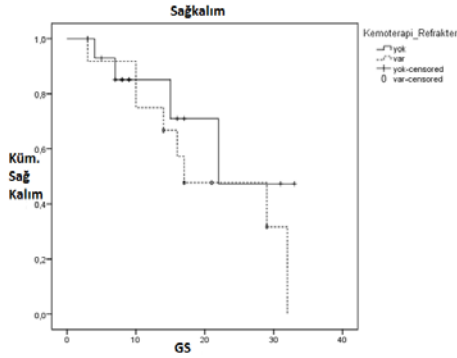
Grafik 1. İKK hastalarında medyan sağkalım süreleri.

GS: Genel sağkalım

BULGULAR

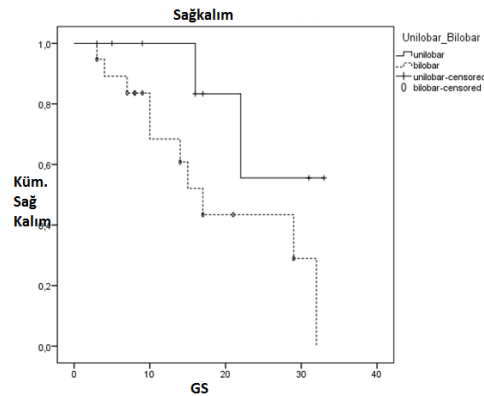
Çalışmada toplamda 28 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 11'i erkek (%39,3) ve 17'si kadındır (%60,7). Ortalama yaş 60,46 yıl olup minimum yaş 36 yıl, maksimum yaş ise 84 yıldır (Tablo 1). Hastalarımızın 11'inde (%39,3) ekstrahepatik metastazlar vardı, kalan 17 (%60,7) hastada tümör sadece karaciğerde sınırlı idi.

Hastaların medyan takip süresi 14 ay olarak hesaplandı (min:3-maks:33). Çalışmada bu takip süresi boyunca 12 hasta ölmüştür (%42,9) 16 hasta ise (%57,1) takip süresi bittiğinde hala yaşamakta idi. Hastaların tedaviden sonraki medyan sağkalım süresi 22 (min:3 ay, max:33 ay) aydır (Grafik 1).



Grafik 2. Kemoterapi alma durumuna göre İKK hastalarında medyan yaşam süreleri.

GS: Genel sağkalım

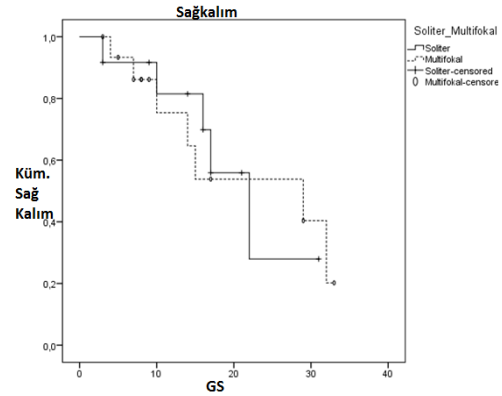


Grafik 3. İKK hastalarında tümörlerin unilobar ve bilobar durumuna göre sağkalım süreleri

GS: Genel sağkalım

Kemoterapi alma durumuna göre değerlendirdiğimiz hastaların 12'si sistemik kemoterapi aldıkları halde tedaviye yanıt alamamıştır (%42,8). Hastaların 16'sı daha önce herhangi bir kemoterapi tedavisi almamıştır (%57,2). Kemoterapi almış hastaların medyan sağkalım süresi 17 ay, daha önce kemoterapi almamış hastaların medyan sağkalım süresi 22 aydır. Bu hastaların medyan sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p=0,615$). Ancak zaman uzunluğu bakımından değerlendirildiğinde daha önce kemoterapi almamış hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu görüldü (Grafik 2).

Hastalarımızı tümörün karaciğerde tek veya iki lobu birden bulunma durumuna göre karşılaştırdığımızda; unilobar olan İKK hastalarında %75'lik sağkalım süresi 22 ay, bilobar olan İKK hastalarında sağkalım süresi 17 ay olarak bulundu. İKK hastalarında tümörün unilobar ve bilobar olma durumuna göre sağkalım süreleri hesaplandığında hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p = 0,092$) (Grafik 3).



Grafik 4. İKK hastalarında tümörlerin soliter ve multifokal olma durumuna göre medyan yaşam süreleri.

GS: Genel sağkalım

Hastalarımızı tümörün karaciğerde soliter veya multifokal olma durumuna göre karşılaştırdığımızda; soliter olan İKK hastalarında medyan sağkalım süresi 22 ay, multifokal olan İKK hastalarında medyan sağkalım süresi 29 ay olarak bulundu. İKK hastalarında tümörün soliter ve multifokal olma durumuna göre sağkalım süreleri hesaplandığında hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p = 0,802$) (Grafik 4).

TARTIŞMA

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK), intrahepatik safra kanalı epitelinin hızlı ilerleyen malignitesidir¹. Karaciğerin en sık görülen ikinci primer malign tümörü olan İKK primer karaciğer tümörlerinin %10 ile 20'sini oluşturur^{1,2}. Prognozu oldukça kötüdür, rezeke edilen hastalar dahil beş yıllık sağkalım % 5'in altındadır⁴. İKK hastalarında uzun süreli sağkalım, cerrahi rezeksiyondan sonra dahi kötüdür. İKK'nin klinik olarak sessiz olması nedeniyle tümörün büyüklüğü, konumu veya yayılması ilerledikten sonra tanı konulmaktadır ve bu yüzden çoğu hastada cerrahi bir seçenek olmanın dışında kalmaktadır¹³. Cerrahi seçeneğin dışında kalan İKK hastalarında başlangıç tedavi olarak sistemik kemoterapi veya intraarteriyel tedaviler, perkütan ablasyon, eksternal radyoterapi gibi tedaviler uygulanmaktadır⁶. Palyatif tedaviler içinde sistemik kemoterapinin sunduğu yaşam beklentisi kısa olup sistemik toksik etkileri yüksektir⁸. Bununla birlikte yan etkilerin az olması nedeniyle lokorejyonel tedaviler arasında yer alan Yttrium-90 transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) tedavisi öne çıkmaktadır¹⁵.

Normal karaciğer dokusunun radyasyona toleransı sadece 30 Gy olmakla beraber tümörosidal doz 70 Gy'in üzerinde olmalıdır. Radyasyonun hedefe yönelik olarak uygulanmaması durumunda sağlam olan karaciğer dokusunda ciddi hasarlara yol açacaktır. Bu nedenle TARE'de karaciğer maligniteleri için güvenli ve başarılı radyasyon kullanımının koşulu hedefe yönelik olması, dolayısıyla sağlam karaciğer parankiminin korunmasıdır¹³.

Selektif internal radyoterapi olarak da bilinen transarteriyel radyoembolizasyon İKK de lokal olarak kullanılan transarteriyel bir tedavi yöntemidir⁹. Karaciğer dokusunun radyasyon hassasiyeti nedeniyle TARE yöntemi lokal ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir¹⁰. TARE tekniği ile her geçen gün artan sayıda bilimsel çalışma verileri paylaşılmaktadır. TARE ile tedavi edilmiş hasta grubu verileri ilk defa 2008 yılında İbrahim ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır¹⁶. Bu çalışmaya cerrahiye uygun olmayan 24 hasta dahil edildi. Saxena ve arkadaşları 2010 yılında 25, Rafi ve arkadaşları 2013 yılında 19 hastayı çalışmalarına dahil etmiştir^{1,18}. Biz çalışmamızda 28 hastaya TARE uyguladık bu sayı ile hasta sayısı bakımından literatüre katkı sağlayacak bir çalışma verisine ulaştık.

İbrahim ve arkadaşları çalışmalarında hastaların yaş

ortalamasını 68 yıl (min 46, max 80), Soydal ve arkadaşları 55,4 yıl, Hoffman ve arkadaşları 65,2 yıl (46–84.3 yıl) olarak bildirmiştir^{13,19}. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 60,46 yıl olup minimum yaş 36 yıl, maksimum yaş ise 84 yıldır. Hasta grubunun yaş aralığı literatür ile uyumludur. İbrahim ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonunda medyan sağkalım süresini ilk uygulanan Y-90 tedavisinden sonra 14,9 ay, Saxena ve arkadaşları 2010 yılında yayınladıkları çalışmalarında 25 hastaya uyguladıkları Y-90 tedavisinden sonra medyan sağkalım süresini 9,3 ay, Hoffman ve arkadaşları 33 hastada ilk seans Y-90 uygulamasından sonra medyan sağkalım süresini 22 ay, Rafi ve arkadaşları ise çalışmalarında medyan sağkalım süresini 11,5 ay olarak bildirdi^{1,13,16,18}. Hoffman ve arkadaşları paylaştıkları verilerde hastalarının tanı konduktan sonraki medyan sağkalım sürelerinin 43,7 ay olduğunu bildirdi¹³. Gangi ve arkadaşları 81 hastaya uygulanan TARE ile medyan sağkalım süresini 1. seans tedavi sonrası 12 ay ve tanı sonrası medyan sağkalım süresini ise 21,4 ay olarak bildirdiler¹⁷. Al-Adra ve arkadaşları toplam 298 hastayı bulan 12 çalışmayı medyan sağkalım oranı bakımından incelediğinde; 15,5 ay (min 7 ay, max 22,2 ay) sağkalım süresi hesaplamıştır²⁰. Biz çalışmamızda medyan sağkalım süresini 22 ay olarak bulduk.

Cerrahiye uygun olmayan İKK hastalarında dünyada ilk seçenek olarak hala kemoterapi uygulanmaktadır. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda medyan sağkalım oranı 6-12 ay olarak bildirilmektedir. İKK, safra kesesi kanseri olan 410 kişiden oluşan bir faz 3 çalışmasında, gemsitabin ve gemsitabin+sisplatin kombinasyonlu kemoterapi tedavilerinin etkinliği araştırılmıştır. Gemisitabin verilen grupta medyan sağkalım oranı 8,1 ay ve gemisitabin+sisplatin verilen grupta 11,7 ay olarak bulunmuştur⁷. Bu iki tedavi türü kıyaslandığında anlamlı bir farklılık olsa da sağkalım süresini 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzlarında opere edilemeyen İKK hastalarının ilk basamak kemoterapi uygulamasından sonra TARE tedavisi almaya yönlendirilmesi tavsiye edilmektedir²².

Modern kemoterapi uygulamaları bu sağkalım oranında artış sağlamış olsa da medyan sağkalımı 12 ayın üzerine çıkaramamıştır²². Cerrahi tedaviye uygun olmayan İKK hastaları için en iyi tedavi ve tedavi kombinasyonları konusunda henüz mutabık kalınmış bir protokol bulunmamaktadır. Güncel tartışmalardan biri TARE'nin yalnız mı yoksa kemoterapi tedavisinden sonra mı yapılmasının daha etkin olacağıdır. Hoffman ve arkadaşları yaptıkları

çalışmalarında 33 hastada TARE etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında daha önce hiç kemoterapi almamış 6 hastada medyan sağkalım süresini 22.7 ay, daha önce kemoterapi tedavisi almış 27 hastada medyan sağkalım süresini 11.9 ay olarak tespit etmişlerdir¹³. Biz çalışmamızda daha önce hiç kemoterapi almamış 16 hastamızda medyan sağkalım süresini 22 ay, kemoterapi aldığı halde tedaviye yanıt olmamış 12 hastada medyan sağkalım süresini 17 ay olarak bulduk. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da zaman uzunluğunu doğrudan kıyasladığımızda daha önce kemoterapi almamış hastalarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu görülmektedir. Bu veriler dikkate alındığında TARE'nin tek başına sağkalım süresini uzattığı görülmektedir. TARE etkinliğini araştıran çalışmalarda tümörün karaciğerde unipolar, bipolar, soliter ve multifokal olma durumlarında sağkalım sürelerinin nasıl değiştiği gözlemlenmektedir. İbrahim ve arkadaşları çalışmalarında soliter tümör özelliğine sahip 11 hastada sağkalımı 14,9 ay, multifokal olan hastalarda medyan sağkalımı 5,7 ay olarak bulmuştur¹⁶. Biz çalışmamızda unilobar İKK hastalarında medyan sağkalım süresi 22 ay, bilobar hastalarda bu süreyi 17 ay olarak bulduk. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da unilobar tümör olan hastalarda TARE'nin sağkalım üzerine daha olumlu etkiler gösterdiği ve sağkalımı uzattığı görüldü. Ayrıca soliter tümörü olan İKK hastalarında medyan sağkalım 22 ay iken multifokal tümör olan İKK hastalarında medyan sağkalımın 29 ay olduğunu gördük. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da multifokal tümör olan hastalarda medyan sağkalımın daha fazla olduğu görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar bizi TARE'nin etkinliği konusunda cesaretlendirmektedir.

TARE'nin cerrahi tedaviye uygun olmayan İKK hastalarında ilk sırada tercih edilebilmesi için sadece tümör üzerinde oluşturduğu iyileştirici etkisi yeterli değildir. Aynı zamanda tedaviye bağlı yan etkilerin de en az düzeyde olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda TARE tedavisi sırasında görülen postembolizasyon sendromu ve radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı en önemli yan etkiler arasında yer almaktadır. Yorgunluk, bulantı, kusma, anoreksi, ateş ve karın ağrısı ile birlikte post embolizasyon sendromu TARE'nin en sık görülen yan etkisidir. Postembolizasyon sendromu hastaların %55'inde ortaya çıkabilir ve iki haftadan uzun sürmeyen, kendi kendini sınırlayan bir tablo sergiler. Biyokimyasal olarak, alkalin fosfataz, alanin

transferaz ve bilirubindeki sınırlı yükselmeler görülebilir²³. Biz çalışmamızda hastalarımızın hiç birinde ileri derecede postembolizasyon sendromu görmedik. Hastalarımızda ALT, AST değerleri 3 katını aşmadı ve bu sendromu hafif orta derecede yaşadı. TARE'nin neden olduğu önemli yan etkilerden diğeri de Radyoembolizasyon (RE) kaynaklı karaciğer hastalığıdır (REILD). Radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı, tümör ilerlemesi veya safra kanalı tıkanıklığı yokluğunda RE'den 1 ila 2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit olarak tanımlanmıştır²⁴. Hastalarımızın hiç birinde REİLD gözlemlenmedi. Bu veriler TARE'nin sadece tedavi etkinliği konusunda değil aynı zamanda güvenli bir yöntem olduğu konusunda da fikir verici olmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Ancak literatürdeki tek merkezde yapılan benzer çalışmalar dikkate alındığında çalışmamızdaki hasta sayısının yüksek olduğu ve bunun da bilimsel olarak önemli katkılarda bulunacağına inanmaktayız.

Modern kemoterapi uygulamaları bu sağkalım oranında artış sağlamış olsa da medyan sağkalımı 12 ayın üzerine çıkaramamıştır. Bu veriler dikkate alındığında transarteriyel radyoembolizasyon tedavisinin sağkalım süresini uzattığı görülmektedir. Literatürde TARE'nin tedavi etkinliği konusunda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır ve bu çalışmalarda farklı sonuçlar paylaşılmaktadır, bu durum hastaların demografik özellikleri ve tedaviyi uygulama şekli (dozimetri, selektivite, seans sayısı, vb) arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu da kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin ön plana çıkmasını, TARE uygulama prosedüründe hasta tabanlı stratejilerin geliştirilmesini zorunlu haline getirmektedir. Hasta tabanlı stratejiler belirlenirken biyokimyasal ve demografik özelliklerin yanı sıra genetik analizler ile tümör biyolojisinin iyi tanınarak kişiye özel tedavi protokolleri oluşturulmalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasarımı: HTB; Veri toplama: HTB, FCP; Veri analizi ve yorumlama: KA; Yazı taslağı: HTB; İçerigin eleştirel incelenmesi: HTB, KA; Son onay ve sorumluluk: HTB, İBG, FCP, KA; Teknik ve malzeme desteği: -; Süpervizyon: HTB, İBG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Author Contributions: Concept/Design : HTB; Data acquisition: HTB, FCP; Data analysis and interpretation: KA; Drafting manuscript: HTB; Critical revision of manuscript: HTB, KA; Final approval and accountability: HTB, İBG, FCP, KA; Technical or material support: -; Supervision: HTB, İBG; Securing funding (if available): n/a.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.
Financial Disclosure: Authors declared no financial support

KAYNAKLAR

- Rafi S, Piduru SM, El-Rayes B, Kauh JS, Kooby DA, Sarmiento JM et al. Yttrium-90 radioembolization for unresectable standard-chemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy and safety study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:440-8.
- Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24:115-25.
- Park J, Kim M-H, Kim K-P, Park DH, Moon S-H, Song TJ et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver.* 2009;3:298-305.
- Seidensticker R, Rieke J, Seidensticker M. Integration of chemoembolization and radioembolization into multimodal treatment of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29:319-32.
- Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005;366:1303-14.
- Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:95-111
- Akinwande O, Shah V, Mills A, Noda C, Weiner E, Foltz G et al. Chemoembolization versus Radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a single institution image-based efficacy and comparative toxicity. *Hepat. Oncol.* 2017;4:75-81.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1273-81.
- Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;146:669-676
- Nezami N, Kokabi N, Camacho JC, Schuster DM, Xing M, Kim HS. Y90 radioembolization dosimetry using a simple semi-quantitative method in intrahepatic cholangiocarcinoma: Glass versus resin microspheres. *Nucl Med Biol.* 2018;59:22-8.
- Fidelman N, Kerlan RK, Hawkins RA. 90Y Glass Microspheres for the Treatment of Unresectable metastatic liver disease from chemotherapy-refractory gastrointestinal cancers: a pilot study. *J Gastrointest Canc.* 2014;45:168-80.
- Zechlinski JJ, Rilling WS. Transarterial therapies for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30:21-7.
- Hoffmann RT, Paprottka PM, Schön A, Bamberg F, Haug A, Dürr EM et al. Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:105-16.
- Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C T et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19:683-90.
- Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, Heckman MG, Diehl NN, Smith AA et al. Complication safter 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: An evaluation of 112 patients. *Brachytherapy.* 2013;12:573-9.
- Ibrahim SM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma using yttrium-90 microspheres: results from a pilot study. *Cancer.* 2008;113:2119-28.
- Gangi A, Shah J, Hatfield N. Intrahepatic cholangiocarcinoma treated with transarterial yttrium-90 glass microsphere radioembolization: results of a single institution retrospective study. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;9:1101-08.
- Saxena A, Bester L, Chua TC, Chu FC, Morris DL. Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:484-91.
- Soydal Ç, Kucuk NO, Bilgic S, Ibis E. Radioembolization with 90Y resin microspheres for intrahepatic cholangiocellular carcinoma: prognostic factors. *Ann Nucl Med.* 2016;30:29-34.
- Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liao SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:120-7.
- Hickey R, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Totianna Prudhomme CNP, Eduardo Ehrenwald MD, Brian Baigorri et al. Chemoradiation of hepatic malignancies: prospective, phase 1 study of full-dose capecitabine with escalating doses of yttrium-90 radioembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:1025-31.
- Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-37.
- Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World J Radiol.* 2016;28:8:449-59.
- Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology.* 2013;57:1078-87.