

Medüller tiroid kanserli bir olguda inoperabl karaciğer metastazlarının Yttrium-90 (Y-90) işaretli mikroküreler ile selektif intraarteriyel radyonüklid tedavisi: ilk ulusal uygulama

Nuri Arslan (*), Bahri Üstünsöz (**), Engin Alagöz (*), Şahin Uğurel (**), Erkan Öztürk (***), Turgut Tufan (***), Mehmet Ali Özgüven (*)

ÖZET

Yttrium-90 (Y-90) işaretli mikroküreler ile inoperabl primer veya metastatik karaciğer kanserlerinin radyoembolizasyonu, etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir. Y-90 işaretli mikroküreler ile yapılan selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi işleminde normal karaciğer parankimi büyük oranda korunurken, tümör dokusuna küratif dozda radyoterapi uygulamak mümkün olmaktadır. Y-90 işaretli mikroküreler (SIR-Spheres®) ile selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi inoperabl karaciğer kanserlerinde kullanılmak üzere Nisan 2008'de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmıştır. Bu çalışmada, medüller tiroid kanserine bağlı inoperabl karaciğer metastazlı 32 yaşındaki bir olguda, SIR-Spheres® ile Türkiye'de ilk kez uygulanan selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi sonuçları sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer tümörü, radyomikroküre, selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi, Yttrium-90

SUMMARY

Selective intraarterial radionuclide radiotherapy of inoperable liver metastases with Yttrium-90 (Y-90) labeled microspheres in a patient with medullary thyroid carcinoma metastasis in the liver: first national administration

Radioembolization of inoperable primary or metastatic liver cancers with Yttrium-90 (Y-90) labeled radiomicrospheres is a treatment modality with its efficacy established. It is possible to administer curative doses of radiation to the tumor tissue while preserving normal liver parenchyma to a large extent with selective intraarterial radionuclide therapy performed with Y-90 labeled microspheres. Selective intraarterial radionuclide therapy with SIR-Spheres® was approved by Turkish Ministry of Health for the treatment of inoperable liver cancers in April 2008. In this study, the results of selective intraarterial radionuclide therapy performed with SIR-Spheres® for the first time in Turkey in a 32-year-old male patient with inoperable liver metastasis due to medullary thyroid carcinoma are presented.

Key words: Liver tumor, radiomicrosphere, selective intra-arterial radionuclide therapy, Yttrium-90

Giriş

İnoperabl primer veya metastatik karaciğer kanserlerinin Yttrium-90 (Y-90) işaretli mikroküreler ile radyoembolizasyonu selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi (SIRT) olarak da adlandırılan umut verici ve nispeten yeni bir yöntemdir (1). SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Lane Cove, Avustralya) ile SIRT, inoperabl karaciğer kanserlerinde kullanılmak üzere T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2008'de ruhsatlandırılmıştır. Saç telinden daha ince boyutta ortalama 20-60 µm çapındaki resin mikroküreler (Şekil 1A), saf beta (β) ışınımı olan Y-90 ile işaretlenmiş biyolojik olarak uyumlu moleküllerdir. Radyomikroküreler, kateter aracılığıyla anjiyografik olarak hepatik artere veya tümörün yerleşim yerine göre selektif olarak hepatik arterin distal dallarına verilir (Şekil 1B). Mikroküreler ulaştıkları kapiller yatağa kalıcı olarak yerleşir ve fizik yarı ömürleri (T_{1/2} fiziksel süre=64 saat) süresince çevre tümör dokusuna lokal radyoterapi uygular. Kullanılan beta partiküllerinin maksimum enerjisi 2.27 MeV, ortalama enerjisi ise 0.93 MeV'dir. Dokudaki maksimum erişim uzaklığı 11 mm, ortalama erişim uzaklığı ise 2.5 mm'dir. Gama ışınımının olmaması nedeniyle hasta yakınları ve sağlık personeli için ek korunma önlemi alınmasına gereksinim duyulmaması, uygulamadaki önemli avantajlarından birisidir (1).

Normal karaciğer dokusu büyük oranda portal sistemden, karaciğer tümörleri ise hepatik arterden kanlanmaktadır. Bu tedavi yönteminde, radyomikroküreler kan akımına bağlı olarak tümör dokusunda yoğun şekilde lokalize olarak tümör dokusuna öldürücü doz radyasyon uygularken, normal karaciğer parankiminin korunması mümkün olmaktadır.

* GATF Nükleer Tıp Anabilim Dalı

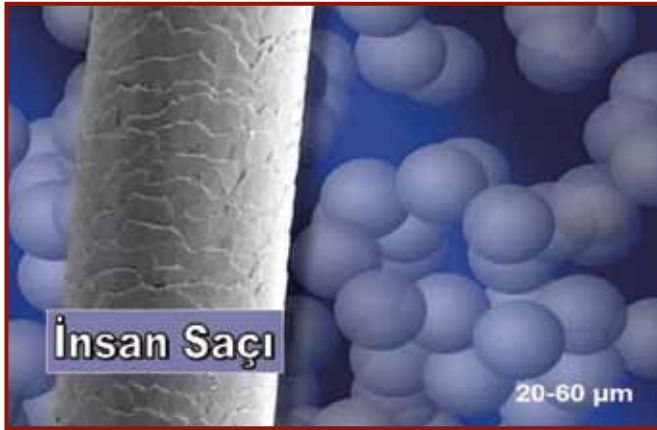
** GATF Radyoloji Anabilim Dalı

***GATF Genel Cerrahi Anabilim Dalı

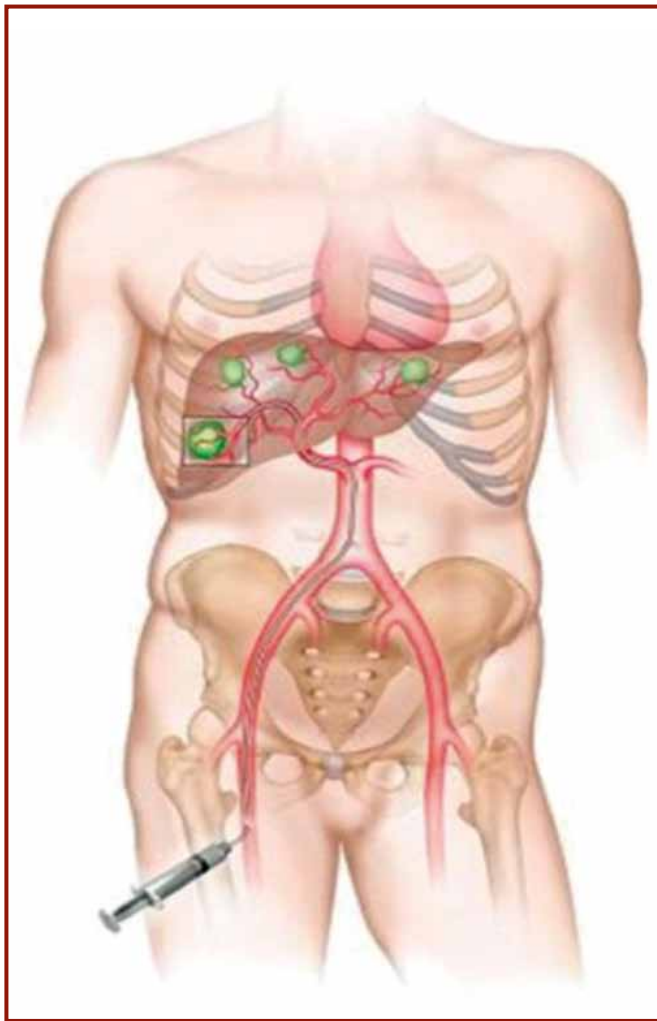
Aynı basım isteği: Dr. Nuri Arslan, GATF Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Etlik-06018, Ankara

E-mail: narслан@gata.edu.tr

Bu çalışmada, medüller tiroid kanserine (MTK) bağlı inoperabl karaciğer metastazlı 32 yaşındaki bir olguda, Türkiye’de ilk kez SIR-Spheres® ile uygulanan SIRT sonuçları sunulmaktadır.



Şekil 1A. Ortalama 20-60 µm çapındaki radyoaktif işaretli mikroküreler (Sirtex Medical, Lane Cove, Australia)



Şekil 1B. Femoral arter kateterizasyonu sonrası tümörün lokalizasyon yerine göre ana hepatik arter veya dallarına enjekte edilen Yitrium-90 (Y-90) işaretli mikrokürelerin kan akımı ile orantılı olarak intratumöral lokalizasyonu (Sirtex Medical, Lane Cove, Australia)

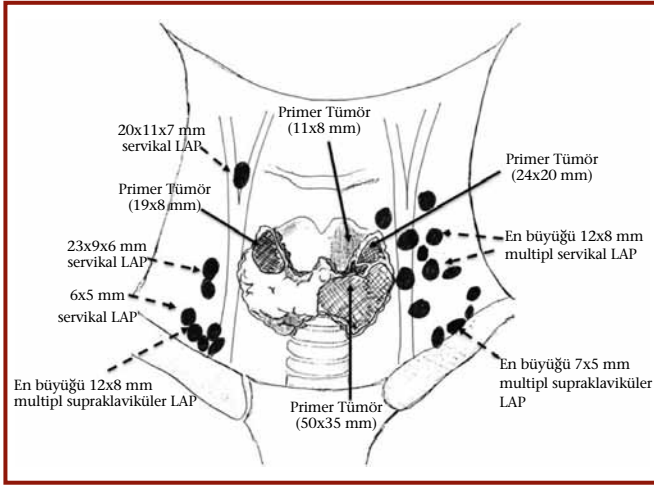
Olgu Sunumu

Trafik kazası sonrası acil servise başvuran 32 yaşındaki erkek hastanın karaciğer ultrasonografisinde (US) ortalama 1–2 cm çapında metastaz ile uyumlu multipl hipoekoik solid lezyonlar tespit edildi. Primer malignite odağının tespitine yönelik olarak yapılan radyolojik ve endoskopik tetkiklerde patolojik bulgu saptanamadı. Primeri bilinmeyen kanser odağının lokalize edilmesi amacı ile 2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glucose (FDG) kullanılarak pozitron emisyon tomografisi (PET) yapıldı. FDG-PET çalışmasında karaciğerdeki solid lezyon odaklarına (SUVmax: 1.7–2.0) ek olarak sağ supraklaviküler, bilateral servikal, pretrakeal ve sağ üst paratrakeal metastatik lenf nodlarına ait multipl fokal artmış metabolik aktivite tutulumları saptandı. Ayrıca, tiroid sağ lobunda 19x8 mm boyutta (SUVmax: 1.80), sol lobda ise en büyükleri 24x20 mm, 11x8 mm ve 50x35 mm boyutlarında olmak üzere, içlerinde kaba kalsifikasyonlar bulunan, düzensiz sınırlı hipoekoik solid lezyonlara ait multipl fokal artmış metabolik aktivite tutulumları (SUVmax: 5.11) tespit edildi.

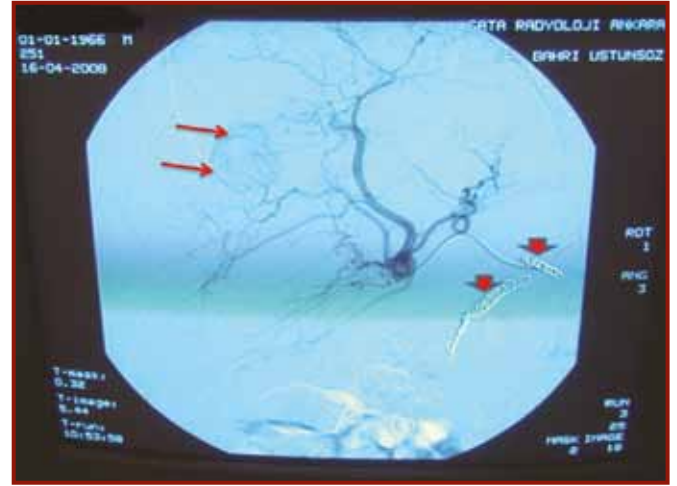
Tiroid nodüllerinden yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonucu “epitelyal orijinli tümör” olarak rapor edilen hastada primer tümör kaynağı olarak nöroendokrin tümör (NET) düşünüldü. Lenf nodlarından yapılan biyopsi ile nodal metastaz tanısı teyit edildi. Eş zamanlı yapılan ölçümlerde kalsitonin: 428.24 pg/mL (N: 0-18.2), CEA: 439.5 ng/mL (N: <4.3), AFP: 1.52 ng/mL (N: 0-9), CA19.9: 7.27 IU/mL (N: <35) olarak belirlendi.

Operasyon öncesi cerrahiye yol göstermek amacıyla US ile boyun haritası (Şekil 2) çizilerek her iki servikal zincir ve supraklaviküler bölgedeki lenf nodları lokalize edildi. Bilateral total tiroidektomi ve bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu yapılan olguda histopatolojik inceleme sonucunda her iki tiroid lobunda multisentrik MTK saptandı. Rezeke edilen 61 lenf nodundan 40 tanesinde metastaz tespit edildi. Ameliyat sonrası dönemde evreleme amacı ile yapılan I-131 Meta-iodo-benzil-guanidin (MIBG) ve In-111 Octreotide Somatostatin reseptör görüntüleme çalışmalarında, karaciğerdeki bilinen metastatik lezyon alanlarında ve diğer vücut bölgelerinde patolojik MIBG veya Octreotide tutulumu saptanmadı.

Selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi: Karaciğer lezyonlarından yapılan biyopsi sonucunda NET metastazı tanısı doğrulanan olguya, inoperabl metastaz odaklarının tedavisi için SIRT yapılmasına karar ve-



Şekil 2. Cerrahi öncesi yapılan boyun haritalandırılmasında primer tümör ve nodal metastaz odaklarının şematik görünümü



Şekil 3. Hepatik anjiyografide hipervasküler karaciğer metastazı (uzun oklar) ve "coil" ile tıkanan hedef dışı ekstrahepatik arterler (kısa oklar)

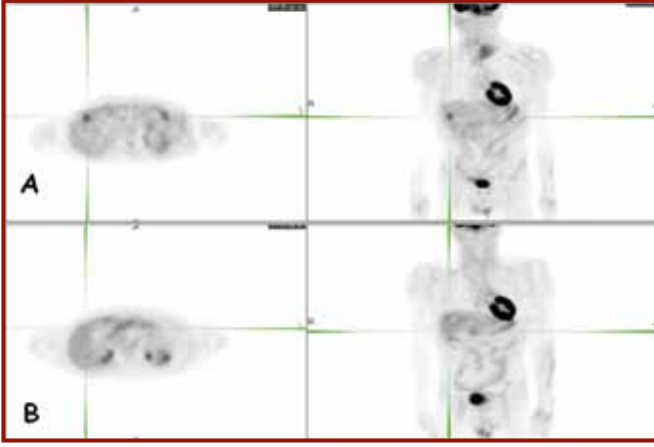
rildi. Radyoembolizasyona hazırlık olarak mezenterik anjiyografi ile süperiyor mezenterik arter, çölyak trunkus dalları ve portal venöz dönüş değerlendirildi. Radyoaktif mikrokürelerin hedef alan dışındaki komşu organlara (duodenum, mide, pankreas, safra kesesi, v.b.) olası kaçağı sonucunda ortaya çıkabilecek radyasyon gastriti, ülser, pankreatit, kolesistit gibi komplikasyonların engellenmesi için tümör alanının proksimalinde hepatic arterden dallanma gösteren arterler (gastrodudenal ve sağ gastrik arter) embolize edildi (Şekil 3). Embolizasyon işleminden sonra, Y-90 radyomikroküre ile SIRT'ı taklit etmek için sağ ve sol ana hepatic arterin proksimalinden 5 mCi/mL (400 000 partikül) Tc-99m Macro Agregated Albumin (MAA) enjekte edildi. Abdomenden alınan planar görüntüler ve karaciğer SPECT çalışması ile MAA partiküllerinin karaciğer içerisindeki lokalizasyonu, tümör/normal hepatic parankim kanlanma oranı, parankim dışına MAA partikül kaçağı ve karaciğer/akciğer shunt miktarı (%3) değerlendirildi. Vücut yüzey alanına göre yapılan doz hesaplaması sonucunda hastaya toplam 2.5 GBq SIR-Spheres® (sağ loba 1.9 GBq; sol loba 0.6 GBq) uygulanmasına karar verildi. Mikrokateter ile önce sol, sonra sağ hepatic artere süper selektif olarak girilerek, pleksiglastan özel olarak imal edilmiş uygulama setine bağlanan distile su, kontrast madde ve SIR-Spheres® dönüşümlü olarak enjekte edildi (Şekil 4).

Uygulama sonrasında, yaklaşık 24 saat süren hafif düzeydeki geçici amilaz yüksekliği ve batın sağ üst kadranda ağrı dışında hastanın şikayeti olmadı. Tedaviden sonra 3. ayda yapılan BT incelemesinde karaciğer sağ lob segment 5-8 bileşkesi anterior kesimdeki 18x4 mm boyutta, lobüle konturlu hipodens

lezyonun sadece üst kesiminde küçük bir alanda çok hafif düzeyde kontrastlanma izlendi. Bunun dışında ek patoloji tespit edilmedi. BT ile eş zamanlı yapılan kontrol FDG-PET çalışmasında, daha önce tanımlanmış olan metastaz odaklarına ait FDG tutulumlarının kaybolduğu tespit edildi (Şekil 5). SIRT sonrası tümör odaklarına ait metabolik aktivitelerin kaybolması ve



Şekil 4. Yitrium-90 (Y-90) işaretli mikrokürelerin (SirSpheres®) uygulanması için özel olarak tasarlanmış, radyomikroküre, distile su ve kontrast madde içeren enjektörlerin bağlandığı pleksiglastan yapılmış selektif intraarteriyel radyonüklid tedavi sistemi



Şekil 5. Tedavi öncesi (A) FDG-PET çalışmasında transaksiyel (1. sütun) ve koronal kesitlerde (2. sütun) karaciğer sağ lob ön kesimde izlenen metastaz odağında, tedaviden sonra 3. ayda (B) yapılan FDG-PET çalışmasında tam metabolik yanıt mevcuttur

tümör belirteç düzeylerinde anlamlı azalma [CEA (37.9 ng/mL) ve kalsitonin (60 pg/mL)] saptanması nedeniyle cerrahi ve radyoembolizasyon tedavisine olumlu yanıt alındığı sonucuna varıldı.

SIRT sonrası 8. ayda yapılan değerlendirmede CEA (36.67 ng/mL) düzeyinde belirgin farklılık saptanmaz iken, kalsitonin (1105 pg/mL) düzeyinde tedrici artış gözlemlendi. Tedavi sonrası tekrarlanan FDG-PET tüm vücut görüntüleme, karaciğer BT ve US'de bilinen metastatik karaciğer odaklarında anlamlı büyüme, metabolik aktivite artışı veya yeni intrahepatik lezyon saptanmadı. Bununla birlikte sağ üst servikal zincirde ve sağ üst paratrakealde en büyüğü 2 cm çaplı yeni metastatik lenf nodları saptanarak olguya yeniden cerrahi uygulandı. Hastamız ameliyat sonrası 2. yılında olup stabil hastalık olarak takip edilmektedir.

Tartışma

Primeri bilinmeyen karaciğer metastazlarında, primer tümör odağının gösterilmesi tedavi yönteminin belirlenmesinde ve prognoz tayininde önemli yer tutar (2). NET'ler genel olarak düşük düzeyde mitotik aktivite gösteren iyi diferansiye tümörler olarak kabul edilir. Bununla birlikte, nispi olarak nadir gözlenen ve tüm malign tiroid kanserlerinin %3-10'unu oluşturan MTK, diferansiye tiroid kanserlerine oranla tanı anında genellikle daha ileri evrede ve sıklıkla uzak metastaz ile birlikte ortaya çıkar. MTK'da lokal yayılım oldukça yaygın olup, tanı anında %71-80 olguda bölgesel lenf nodu metastazına, %20 olguda ise uzak metastaza rastlanılmaktadır (3). FDG-PET görüntüleme, özellikle yüksek proliferatif aktivite gösteren az diferansiye NET'lerin değerlendirilmesinde kullanışlı

olup, NET düşünülen ve primer odak araştırılan uzak metastazlı olgularda yapılacak ilk testler arasında sayılabilir (4). Bizim olgumuzda da FDG PET çalışması ile multipl karaciğer metastazlarına ek olarak tiroid glandında primer malignite odağı ve multipl bölgesel lenf nodu metastazlarına ait artmış FDG tutulumu tespit edilmiştir.

Y-90 işaretli resin mikroküreler ile yapılan SIRT, inoperabl primer veya metastatik karaciğer malignitelerinin tedavisi için kullanılan efektif ve iyi tolere edilebilen, nispeten yeni bir tedavi metodudur (5). SIRT'da hepatik arter veya hepatik arterin distal dalları içerisine enjekte edilen radyomikroküreler, artmış kan akımı ve hipervaskülariteye bağlı olarak, normal karaciğere oranla tümör dokusu içerisinde belirgin artmış şekilde dağılır. Radyomikroküreler bir kere karaciğere verildiğinde metabolize edilemez veya vücuttan atılamaz ve kalıcı olarak karaciğerde yerleşir. SIRT inoperabl kolorektal karaciğer metastazlı hastalarda, genel yaşam süresi ve progresyonsuz yaşam süresini uzatan bir yöntem olarak kabul edilmektedir (5-7). Öte yandan, SIRT diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda da genel yanıt oranını artıran bir tedavi şekli olup (8), kemoterapi ile birlikte veya tek başına uygulanabilir (9).

NET'e bağlı inoperabl karaciğer metastazlı 148 hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada SIRT tedavisi uygulanan hastalarda %2.7 tam yanıt, %60.5 parsiyel yanıt, %22.7 stabil hastalık ve %4.9 progresif hastalık gözlemlenmiştir (10). Olguların büyük bir kısmını (%82) karsinoid tümörlü hastaların oluşturduğu bu çalışmada, detaylı klinik takibi yapılabilen 36 hastanın %72'sinde (18/36) somatostatin kullanımında en az %50 azalma ve %11'inde (4/36) ise somatostatin kullanım gereksiniminin tamamen kaybolduğu tespit edilmiştir (10).

SIRT kemoterapi ile de kombine edilebilmektedir. Sistemik fluorouracil infüzyonu ile radyomikroküre tedavisinin kombine edildiği, inoperabl progresif karaciğer metastazlı 34 olguya ait prospektif bir çalışmada, "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) kriterlerine göre radyolojik yanıt oranı %50 (%18 tam yanıt, %32 parsiyel yanıt) olarak belirlenmiştir (11).

Cerrahi olarak çıkartılamayan progresif veya semptomatik metastatik karaciğer hastalığına sahip NET'li 10 hastada yapılan prospektif pilot çalışmada, 1. basamak tedavi olarak radyomikroküre kullanılması durumunda, tedavi sonrası 3. ayda BT ile yapılan de-

ğerlendirmede, RECIST kriterlerine göre %30 olguda parsiyel yanıt, %70 olguda ise stabil hastalık tespit edilmiştir. Tedavi sırasında orta veya ciddi düzeyde semptom gösteren 3 olgunun 2'sinde tedavi sonrası semptomlarda belirgin gerileme gözlenmiştir (12). 2008 yılında "Liver- Directed Cancer Therapies Using Microsphere" konulu Avrupa Sempozyumunda Wagner tarafından yapılan sunumda, cerrahi olarak tedavi edilemeyen ileri evre progresif metastatik NET'li hastalarda SIRT ile yapılan Faz IV (I) pilot çalışmada, RECIST kriterlerine göre olguların %78'inde objektif yanıt elde edilirken, %22 hastada ise stabil hastalık bildirilmiştir.

SIRT hepatic tümörlerin tedavisinde son yıllarda tüm dünyada gittikçe artan oranda kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından Nisan 2008'de ruhsatlandırılan bu tedavi yöntemi, ilki Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde uygulanan bu olgu olmak üzere, geçen süreç içerisinde ülkemizde de gittikçe artan bir yoğunlukta kullanılmaya başlanmıştır. Sonuç olarak, inoperabl karaciğer malignitelerinde SIRT, seçilmiş hastalarda kullanılabilecek, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

1. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF. Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 223-229.
2. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1454-1455.
3. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43: 66-71.
4. Arslan N. Primeri bilinmeyen tümörlerin değerlendirilmesi. In: Ozguven MA, Ozturk E, Gunalp B, Ilgan S, Arslan N, Karaçalıoğlu AO (eds). *Pozitron Emisyon Tomografisi El Kitabı*. Ankara: GATA Basımevi, 2005: 1-12.
5. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin ⁹⁰Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 412-425.
6. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88: 78-85.
7. Gray B, Van Hazel G, Hope M, et al. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1711-1720.
8. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using Yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1099-1106.
9. Jakobs TF, Hoffmann RT, Poepperl G, et al. Mid-term results in otherwise treatment refractory primary or secondary liver confined tumors treated with selective internal radiation therapy (SIRT) using ⁹⁰Yttrium resin-microspheres. *Eur Radiol* 2007; 17: 1320-1330.
10. Kennedy AS, Dezarn W, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271-279.
11. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113: 921-929.
12. Meranze SG, Bream PR, Grzeszczak E. Phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres for the treatment of metastatic neuroendocrine tumor. 32nd Annual Scientific Meeting of Society of Interventional Radiology (SIR), 1-6th March, 2007, Seattle, Washington. Proceedings of the Society of Interventional Radiology (SIR) 32nd Annual Scientific Meeting, 422.