

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**İLERİ EVRE HEPATOSELÜLER KARSİNOMA’LI HASTALARDA
TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ SONRASI ERKEN
VE ARA DÖNEMDE BT PERFÜZYON PARAMETRELERİ İLE
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

DR. ELA KAPLAN

TEZ DANIŞMANI

DR.ÖĞR.ÜYESİ MEHMET FATİH ERBAY

MALATYA-2019

ONAY SAYFASI



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile eğitim ve öğrenimime büyük emekleri olan başta tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih ERBAY'ya, değerli vakitlerini ayırıp tezime katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Leyla KARACA ve Doç. Dr. Ayşegül KAHRAMAN hocalarıma, bölümde her konuda bizden desteğini esirgemeyen Doç.Dr.Zeynep ÖZDEMİR hocama, bilgi ve becerilerime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Ramazan KUTLU, Prof. Dr. Kaya SARAÇ ve Doç. Dr. İsmail Okan YILDIRIM' a çok teşekkür ederim.

Tezime büyük katkıları olan Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üy. Fatih BATI ve As. Dr. Müge OTLU'ya çok teşekkür ederim.

Kaliteli çekimleri ve her hastayı takip ederek bilgilendiren teknisyen arkadaşlarım Nurgül GÜLTEKİN ve Yusuf YILMAZ'a ve raporlarımın yazılmasında ve her konuda emeği geçen rapor sekreterlerim Ayşe KAYA, Merve ALTINOĞLU ve Seher MACİT' e çok teşekkür ederim.

Tezin tüm aşamalarında ve bu yorucu asistanlık sürecinde bana her konuda destek olan ve yardımlarını esirgemeyen sevgilim, biricik eşim Selçuk'a ve dünyalar güzeli kızımız Elif'imize sonsuz teşekkür ediyorum.

.

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	III
II. İÇİNDEKİLER	IV
III. TABLOLAR LİSTESİ.....	VI
VI. ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
VII. ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ.....	XII
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğerin Anatomisi	3
2.1.1. Karaciğerin Vasküler Anatomisi	5
2.2. Karaciğer Histolojisi	7
2.3. Karaciğerin Malign Tümörleri.....	7
2.3.1 Primer Karaciğer Tümörleri	7
2.4. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri.....	9
2.4.1. Cerrahi.....	10
2.4.2. Konvansiyonel Sistemik Kemoterapi	10
2.4.3. Perkütan Tedaviler	11
2.4.4.Hepatik Arter Tedavileri (Transarteriyel Yaklaşım)	12
2.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon.....	13
2.5.1.Hasta Seçimi.....	15
2.5.2. Karaciğer Vasküler Anatomisinin Tedaviye Etkisi	17
2.5.4. Doz Hesaplaması	21
2.5.4.1. Ampirik Metotla Doz Hesaplama	21
2.5.2.2. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Modeli	22
2.5.5. Tedavi Sonrası Takip ve Değerlendirme.....	23
2.5.5.1. Dinamik Trifazik Karaciğer MDBT ve Dinamik Karaciğer MRG	23
2.5.5.2.FDG-PET SPECT	26
2.5.5.3. BT Perfüzyon Çalışması (BT-P)	26
2.5.5.3.1.Perfüzyon BT Veri Toplama ve Yeniden Oluşturma	28
2.5.5.3.2. BT Perfüzyon Verilerinin İşlenmesi.....	29
2.5.5.3.3.BT Perfüzyon Çalışmasının Teşhis ve Takipte Rolü	30

2.5.6. Transarteryel Radyoembolizasyon Tedavisinin Komplikasyonları.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Hasta Bilgileri	34
3.2. İşlem Öncesi Ve Sonrası Değerlendirme	35
3.2.1. Görüntüleme	35
3.2.2. Laboratuvar	36
3.2.3. Anjiyografik Değerlendirme ve Profilaktik Embolizasyon	36
3.2.4. Nükleer Tıp Değerlendirmesi Ve Doz Hesabı.....	37
3.2.5. Y90 Mikroküre verilmesi	37
3.2.6. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	53
KAYNAKLAR	60

III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Michels19 Sınıflandırmasına Göre Arter Varyasyonları ve Sıklıkları8	7
Tablo 2.	Karaciğer Kanseriinde Barselona kriterlerine göre tedavi algoritması (2011 güncellemesine göre).....	9
Tablo 3.	Piyasada Bulunan Y-90 Mikrokürelerin Kıyaslanması.....	14
Tablo 4	TARE Tedavisine Uygun Olma Kriterleri ve Kontraendikasyon Kriterleri	16
Tablo 5.	ECOG sınıflandırması	16
Tablo 6.	TARE tedavi komplikasyonları ve tedavi sonrası gelişen erken dönem görüntüleme bulguları 150.....	23
Tablo 7.	The European Society of Liver (EASL) Kriterlerinin Karşılaştırılması (72) ve Modifiye (RECIST) (73) kriterlerinin solid HSK tümörlerinin lokasyonel ve sistemik terapiye yanıtını değerlendirme ölçütleri	24
Tablo 8.	Transarteriyel Radyoembolizasyon Komplikasyonları	32
Tablo 9.:	Hastaların Genel Özellikleri	35
Tablo 10:	Hastaların Tedavilerine ve Anjiyografi Görüntülerine Ait Özellikler	39
Tablo 11:	Hastaların tedavi yanıtına göre KC enzim değerleri.....	41
Tablo 12.	Hastaların geliş, işlem sonrası 1.ay ve 3.ay perfüzyon değerleri (1. İşlem Öncesi, 2. İşlem Sonrası 1. Ay 3. İşlem Sonrası 3. Ay)	42
Tablo 13.	Hastaların tedavi yanıtına göre perfüzyon değerleri	46
Tablo 14.	Tümör boyutu ve işlem sonrası 1.ay perfüzyon değerleri arasındaki korelasyon.....	47
Tablo 15.	Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların ROC analizi	48
Tablo 16.	Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların 1. Ay için ROC analizi	49
Tablo 17.	Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların 3. ay için ROC analizi	50
Tablo 18.	Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların 3. ay için ROC analizi	51

IV. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı ¹⁷	4
Şekil 2:	Normal hepatik arter anatomisi. RGA: Sol gastrik arter,	5
Şekil 3:	Hepatik arter varyasyonların şematik görünümü ²⁰	6
Şekil 4:	RECIST kriterlerinde lezyonun en büyük boyutu ölçülürken, EASL kriterlerinde lezyonun nekroz oluşan alanı dışarıda bırakılarak kontrastlanan kısmın en büyük iki boyutu ölçülür. Modifiye RECIST kriterlerinde ise EASL kriterlerine benzer şekilde lezyonun kontrastlanan kısmı sadece göz önünde bulundurulur; fakat kontrastlanan alanın sadece en büyük boyutu göz önünde bulundurulur.....	25



V. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Sağ GDA coil embolizasyonu A: Sağ GDA'dan retrograd dolumun gösterilmesi B: Sağ GDA'nın coil ile embolizasyonu C: Coil sonrası kontrast madde enjeksiyonunda dolum yok.....	18
Resim 2: Sağ gastrik arter coil embolizasyonu A. Sağ gastrik arterin kateterizasyonu B. Sağ gastrik arterin coil ile embolizasyonu	18
Resim 3: Sağ frenik arter coil embolizasyonu A. Sağ frenik arterin kateterizasyonu B. Sağ frenik arterin coil ile embolizasyonu	19
Resim 4: Sistik arterin embolizasyonu A. Sistik arterin kateterizasyonu B. Sistik arterin lipiodol ile geçici embolizasyonu.....	20
Resim 5: Akciğer şant hesaplanması.....	21
Resim 6: İşletim sisteminde BT Perfüzyon Görüntülerinde Karaciğerin Portal ve Arteriyel Beslenmesinin Tespiti.....	29
Resim 7: Perfüzyon BT değerlendirmesinde vasküler yapıların kontrastlanma eğrileri,.....	30

VI. GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay değerleri.....	42
Grafik 2. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay BV değerleri	43
Grafik 3. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay BF değerleri	44
Grafik 4. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay TTS değerleri.....	44
Grafik 5. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay ALP değerleri	45
Grafik 7. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay HPI değerleri.....	46
Grafik 8. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları.....	48
Grafik 9. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları	49
Grafik 10. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları.....	50
Grafik 11. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları	51

VII. KISALTMALAR

AFP	: Alfa Fetoprotein
AHA	: Ana Hepatik Arter
ALP	: Alkalın Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Arterial Liver Perfusion
AResin	: Resin Mikroküre Aktivitesi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BF	:Blood Flow
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BT-P	: Bilgisayarlı Tomografi- Perfüzyon çalışması
BV	: Blood Volume
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
F	: French
FDA	: Food and Drug Administration
GBq	: Gigabequarel
GDA	: Gastroduodenal Arter
GGT	: Gamma Glutamil Transpeptitaz
Gİ	: Gastrointestinal
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Gr/Kg	: Gray / kilogra
HA	: Hepatik Arter
HAP	: Hepatic Artery Perfusion
HPA	: Hepatika Propria Arter
HPI	: Hepatic Perfusion Index
HSK	: Hepatoselüler Karsinoma
INR	: International Normalized Ratio
IVC	: inferior Vena Cava
KH	: Karaciğer Hacmi
KSK	: Kolanjiyosellüler Karsinom
LGA	: Sol Hepatik Arter

LHA	: Sol Hepatik Arter
MDBT	:Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi
MeV	: Mega Elektron Volt
mRECIST	: Modified R esponse Evaluation Criteria in Solid Tumors
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emülsiyon Tomografi
PTZ	: Protrombin Zamanı
PV	: Portal Volume
PVT	: Portal Ven Trombozu
RBKH	: Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı
RE	: Radyoembolizasyon
RF	: Radyofrekans
RGA	: Sağ Hepatik Arter
RHA	: Sağ Hepatik Arter
RNA	: Ribonükleik asit
ROI	: Region of interest
SF	: Serum Fizyolojik
SMA	: Süperior Mezenterik Arter
SPECT	: Single Photon Emission Computerized Tomography
T	: Tesla
TAKE	: Transarteriyel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteriyel Radyoembolizasyon
Tc-99m MAA	: Technetium 99m Macroaggregated Albumin
TE	: Time Echo
TH	: Tümör Hacmi
TR	: Time Repetition
US	: Ultrasonografi
VYA	: Vücut yüzey alanı
Y90	: Yttrium90

VII. ÖZET

İleri Evre Hepatoselüler Karsinoma'lı Hastalarda Transarteriyel Radyoembolizasyon Tedavisi Sonrası Erken ve Ara Dönemde BT Perfüzyon Parametreleri ile Değerlendirme

AMAÇ: Çalışmamızın amacı ileri evre Hepatoselüler Karsinoma'lı hastaların transarteriyel radyoembolizasyon yöntemi ile tedavisinden sonra 1. Ay ve 3. Ay'da BT Perfüzyon parametreleri ile hastaların tedavi yanıtı ve prognozu ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışmamızda Temmuz 2018 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında üniversitemiz hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda ileri evre HCC nedeniyle Yttrium 90 yüklü cam kürecikler ile transarteriyel radyoembolizasyon tedavisi olan hastalara tedavi öncesi , işlem sonrası 1. Ay ve 3. Ay çekilen Dinamik BT ve BT Perfüzyon çalışmaları sonucu elde edilen BV, BF, TTS, ALP, PVP, HPI değerleri karşılaştırıldı. İstatiksel olarak Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Wilcoxon testi, paired t testi, student t testi, Kruskal Wallis testi, Friedman testi, One Way Anova testi, ROC analizi, Spearman korelasyon testi, pearson korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR: Hastalarımızın BT-P kantitatif verilerinin tedavi yanıtından bağımsız olarak yapılan analizinde BF, BV ve ALP değerlerinde 3. Ayda azalma izlenmiştir. TTS değeri ise 3. Ay kontrollerinde anlamlı olarak artmıştır. Tedavi sonrası 3. Ayda kan akımı ve hacmi azalmış, arteriyel beslenme ve kontrastlanma hızı azalmıştır.

BF değerinin 81,58'in üzerinde olması progresif hastalık için %53,3 sensitif ,%90 spesifik bulunmuştur.

HPI değerinin 88,26'nın üzerinde olması progresif hastalık için %33 oranında sensitif iken %96,7 oranında spesifik bulunmuştur.

SONUÇ: TARE tedavisi embolizan etkinliğe de sahiptir ve tedavi yanıtını değerlendirmek için hem erken hem de ara dönemde Dinamik BT Perfüzyon

kullanılabilir. BT-P; HSK'lı hastalarda TARE tedavi yanıtını değerlendirmede ve tedavi sonucunu öngörmeye etkilidir.

Anahtar Kelimeler: BT Perfüzyon Çalışmaları, HCC, Transarteriyel Radyoembolizasyon



ABSTRACT

Patients with Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma Performed with Early and Intermediate CT Perfusion Parameters After Transarterial Radioembolization Therapy

OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate the relationship between CT perfusion parameters and treatment response and prognosis in patients with advanced hepatocellular carcinoma after transarterial radioembolization.

MATERIALS AND METHODS: In this study, between July 2018 and August 2019, in our university hospital Department of Radiology, patients who had transarterial radioembolization treatment with glass beads loaded with Yttrium 90 due to advanced stage HCC were evaluated before and after 1 month and 3 months. BV, BF, TTS, ALP, PVP, HPI values obtained from CT and CT Perfusion studies were compared. SPSS 22 program was used for statistical analysis. Wilcoxon test, paired t test, student t test, Kruskal Wallis test, Friedman test, One Way Anova test, ROC analysis, Spearman correlation test, pearson correlation test were used. $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: The analysis of CT-P quantitative data independent of treatment response showed a decrease in BF, BV and ALP values at 3 months. On the other hand, TTS value increased significantly in the 3rd month controls. Blood flow and volume decreased and arterial nutrition and enhancement rate decreased at 3 months after treatment.

BF value above 81.58 was found to be 53.3% sensitive and 90% specific for progressive disease.

HPI values above 88.26 were found to be 33% sensitive and 96.7% specific for progressive disease.

CONCLUSION: treatment also has embolizing efficacy, and Dynamic CT Perfusion can be used both early and interim to assess treatment response. BT-P; TARE is effective in evaluating treatment response and predicting treatment outcome in patients with HCC.

Keywords: CT Perfusion Studies, HCC, Transarterial Radioembolization



1. GİRİŞ

Karaciğer primer kanserler açısından önemli bir organdır. 2014 yılında ABD’de primer karaciğer malignitelerinde yeni olgu sayısı 33,190 tahmin edilen ölüm sayısı 23,000 olarak bildirilmiştir. Tüm malign tümör olguların arasında beşinci sırada yer alan hepatoselüller kanser (HSK), en sık primer karaciğer kanseridir (1). Tedavisiz 5 yıllık sağkalım hepatoselüller kanser de %5’in altındadır (2). Siroz veya ilerlemiş tümör nedeniyle olguların büyük bir kısmı kaybedilmektedir. Tanı esnasında olguların ancak %10’dan daha azı sağkalımı değiştiren tedaviler olan cerrahi rezeksiyon ve transplantasyona uygun durumdadır (3). Özellikle geç kalmış olgularda bu nedenle daha etkin bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör yükü için önemli bir yere sahip olması nedeniyle karaciğerdeki tümörü kontrol edebilmek hastalığın ilerleyişinde önemli bir aşamadır. Karaciğer malignitesi bulunan olgularda kemoterapi ve radyoterapi gibi geleneksel tedavilerin sağkalım ve hastaların yaşam standartlarına yeterli katkıda bulunmaması, küçük bir kısmının cerrahi tedavilere uygun olması, alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur.

Karaciğer kanlanmasının iki kaynağı –portal ven ve hepatik arter- olması ve tümörlerinin %80-100 hepatik arterden beslendiği prensibinin kabul görmesinden itibaren transarteriyel yoldan tümöre verilmek üzere sitotoksik ajanlar geliştirilmiştir (4, 5). Bu tedavilerdeki amaç hastayı cerrahiye uygun hale getirmek ve karaciğerdeki hastalığı kontrol altında tutmak olmuştur.

Karaciğer kanserlerinde ABD’nin Food and Drug Administration (FDA) kuruluşu Yttrium-90 (Y-90) yüklü mikrokürelerin transarteriyel olarak kullanılmasına onay vermesi ve karaciğer vasküler yapılarına daha az komplikasyonla ve daha kolay ulaşmayı sağlayan kateter teknolojilerinin gelişmesiyle cerrahi yapılamayan karaciğer malign tümörlerinin tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi ortaya çıkmıştır (3). Artan sayıda çalışmalar sonucunda primer (6-9) ve metastatik (10) karaciğer tümörlerinin tedavisinde Y-90 yüklü mikrokürelerin kullanımı desteklenirken etkin bir tedavi olabileceği vurgulanmıştır.

Nisan 2008’de Türkiye Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmış olan SIR-Spheres (Sirtex Medical, Lane Cove, Australia) ile Y-90 mikrosfer tedavisi, o tarihten

itibaren opere edilemeyen birçok farklı kanserde karaciğerdeki lezyonları stabilize etmek için uygulanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Anatomisi

Vücudumuzdaki en büyük organ olan karaciğerin ağırlığı kadınlarda ortalama 1200-1400 gr.; erkeklerde ortalama 1400-1600 gramdır. Karaciğer topografik olarak sağ ve sol loba ayrılır. Buna ilaveten her iki lobla ilişkili olan kaudat lob ve fonksiyonel olarak sol lobun bir parçası olan kuadrate lob tanımlanmıştır. Kaudat lobun mediale uzantısına papiller çıkıntı adı verilir. Bu bölüm porta hepatisin altından geçen görüntülerde genişlemiş lenf nodu izlenimi verebilir.

Karaciğerin tamamı Glisson kapsülü ile kaplıdır. Glisson kapsülü visceral periton yaprağı altında ince fibröz bir kapsüldür. Bu kapsül karaciğerdeki arter, ven ve safra kanallarını porta hepatisin içerisine girerek kılıf şeklinde sarmaktadır. Anterior yüzünde falsiform ligament bulunur. Oblitere umblikal venin bir kalıntısı olan round ligament (ligamentum teres) ile umblikusa doğru uzanır. Karaciğer üst yüzü ile diafragma alt yüzü arasında uzanan koroner ligament yaprakları arasında karaciğerin posterosüperior yüzünü, safra kesesi fossasını ve inferior vena kava'yı (İVK) içeren bir "çıplak bölge" vardır. Bu kesim periton ile kaplı değildir. Lateralde süperior ve inferior koroner ligamentler birleşerek sağ ve sol triangular ligamentleri oluştururlar.

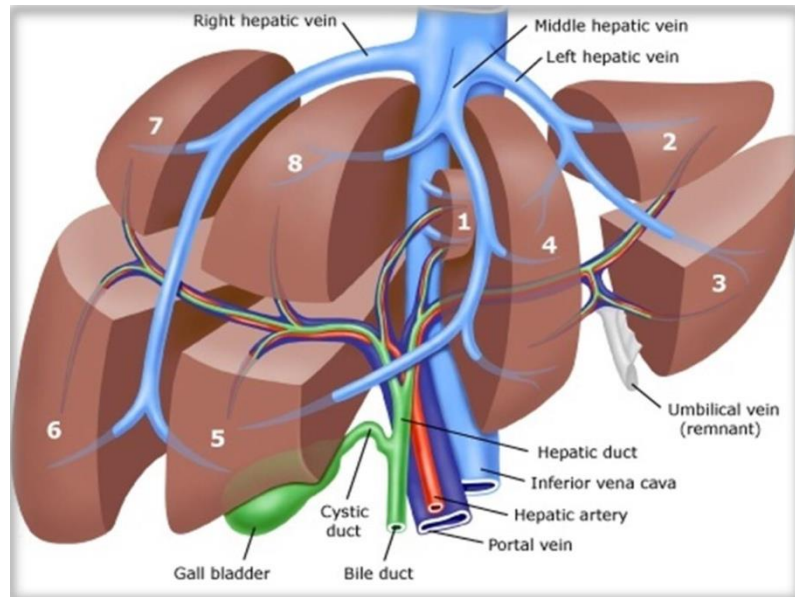
Karaciğer loblarının ve majör segmentlerinin sınırlarının belirlenmesine hepatik fissürler yardım eder. İnterlobar fissür karaciğerin inferior kenarında; inferior safra kesesi fossası ve süperiorunda orta hepatik venden geçen çizgiyi temsil eder. Sağ ve sol loblar arasındaki sınırın inferior kenarını interlobar fissür oluşturur. Sol lobu medial ve lateral segmentlere, ligamentum teres'e uyan sol intersegmental fissür ayırır.

Önden arkaya doğru karaciğer sağ lobunun altında kolonun hepatik fleksurası ve sağ böbrek bulunur. Bu yapıların medialinde safra kesesi ve posteriorda duodenum yer alır. Midenin küçük kurvaturu ve ön yüzü, sol lobun alt yüzüne komşudur (11, 12).

Fokal lezyonların lokalizasyonu ve tedavisi için, karaciğerin segmental anatomisi oldukça önemlidir. Hepatik segmental anatomide; subsegmental hepatik rezeksiyon planlamasında, Goldsmith ve Woodburne'nin hepatik venlerin dağılımına dayanan sistemi yeterli bilgi vermemiştir. Bu nedenle portal ve hepatik venleri birlikte temel alarak, Couinaud ve daha sonra da Bismuth (13) tarafından modifiye edilmiştir.

Bu sistem bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Ultrasonografi (US) gibi kesit görüntüleme yöntemleriyle kolayca uygunluk göstermiş, cerrahi olarak yeterli bilgi vermiştir (13).

Karaciğer sağ ve sol loba Goldsmith ve Woodburne'nin sistemine göre, inferiorda safra kesesi boşluğu ile süperiorda orta hepatik ven arasındaki vertikal bir düzlemden geçen çizgi ile ayrılır. Sağ lob anterior ve posterior segmentlerine sağ hepatik venden geçen vertikal bir düzlem ile ayrılır. Sol lob medial ve lateral segmentlerine, inferiorda ligamentum teres fissürüne, süperiorda sol hepatik ven arasındaki vertikal düzlem ile ayrılır. Daha küçük olan kaudat lob kanlanmasını hem sağ ve hem de sol hepatik arterden sağlar, venöz drenajı direkt inferior vena kavaya olur. Couinaud'un sınıflamasına göre, karaciğer portal triadın dalları tarafından kanlanan segmentlere ayrılır ve hepatik venler ile drene olur. Buna göre 3 segmentli sol lob; sol lob medial segment (segment 4) ve sol lob lateral segment (segment 2 ve 3) içerir. Sağ lob portal ven ve sağ hepatik venin dalları ile dört segmente ayrılır. Bunlar ise anterior-inferior (segment 5), posterior-inferior (segment 6), posterior-superior (segment 7) ve anterior-superior (segment 8) kısımlarıdır. Kaudat lob (segment 1) arkada sağ ve sol hepatik loblar arasında ayrı vasküler yapılar ile yerleşmişlerdir. (Şekil 1). Her bir segmentin ayrı vaskülarizasyon ve biliyer drenajı vardır.

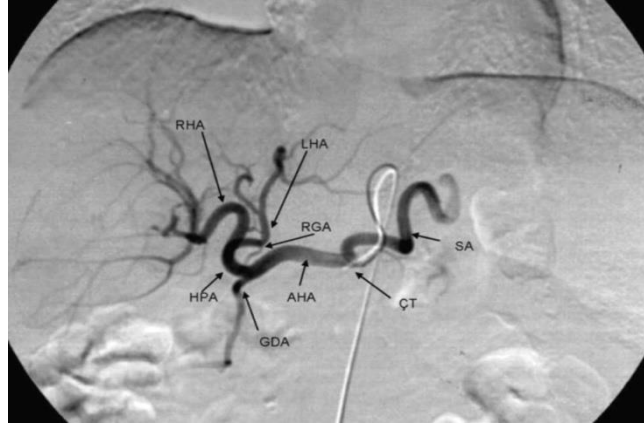


Şekil 1: Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı (14)

2.1.1. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Portal venler ve hepatik arterler; karaciğerin afferent damarlarıdır, Karaciğere porta hepatis'ten girerler. Hepatik venler; karaciğerin efferent damarlarıdır. Sağ, orta ve sol hepatik ven dalları inferior vena kavaya drene olurlar. Hepatik arter ve safra kanalı porta hepatis düzeyinde portal venin anteriorunda izlenir. Portal ven porta hepatis'te sağ ve sol dalına ayrılır. Hepatik arter karaciğer kanının %25-30'unu sağlamasına rağmen ihtiyacı olan oksijenin ancak %50'sini karşılar. Normalde çölyak trunkus sol gastrik arteri verdikten sonra ana hepatik ve splenik arter olmak üzere iki dala ayrılır. Ana hepatik arter ise gastroduodenal arteri verdikten sonra hepatika propria arter (HPA) adını alır ve porta hepatis düzeyinde sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır. Bazen orta hepatik arter dalını da verebilir. Orta hepatik arter sağ ya da sol hepatik arterden de çıkabilir. Hepatik arter safra yollarına, safra kesesine (sistik arter), mideye (sağ gastrik arter) ve falsiform ligamana (falsiform ligamentel arter) dallarını verir (15).

Sağ gastrik arter; HPA, sol hepatik ve sağ hepatik arterden orjin alabilir. Sol gastrik arter ile anastomozlar yapar ve sol gastrik arter oklüzyonu durumunda kollateraller gelişir. İnferior ve süperior epigastrik arterler ile karın ön duvarında anastomoz yapar. Hepatik arteriyel anatomi Şekil 2'de gösterilmiştir.



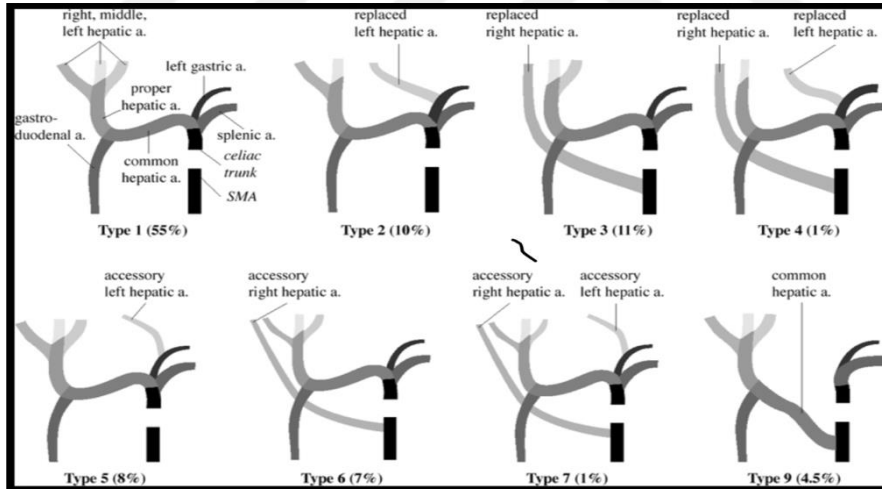
Şekil 2: Normal hepatik arter anatomisi. RGA: Sol gastrik arter,

GDA: Gastroduodenal arter, AHA: Ana hepatik arter, RHA: Sağ hepatik arter, LHA: Sol hepatik arter, SA: Splenik arter, CT: Çölyak trunkus, HPA: hepatika propria arter.

Safra yollarının beslenmesinin büyük bölümü arteriyel yolla olmaktadır ve arteriyel yetmezlik durumunda çoğunlukla iskemi ile sonuçlanır. Biliyer iskemi; safra yolları cerrahisi, hepatik arteriyel infüzyon kemoterapisi, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), radyoembolizasyon ve karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer skleroz ve striktür gelişimindeki patolojik mekanizmadır. İntrahepatik safra yollarının arteriyel akımı hepatik arterlerden gerçekleşirken, ekstrahepatik safra yollarının akımı farklıdır ve çoğunlukla gastroduodenal arter ile olur.

2.1.2. Vasküler Varyasyonlar

Normal popülasyonda %55 oranında standart hepatik arteriyel anatomi görülmekte ve hepatik arter orjinleri %45 oranında ana hepatik arter dışından kaynaklanmaktadır¹⁹. Bu varyasyonlar hepatik rezeksiyon cerrahisi, transplantasyon ve intraarteriyel girişimsel tedavilerde önemli rol oynamaktadır. İlk sınıflama 1955 yılında bu varyasyonları değerlendirmek için Michels¹⁹ tarafından yapılmış olup, burada tip 1 standart anatomiye tip 2-10 varyasyonları içermektedir. (Tablo 1; Şekil 3) (16)



Şekil 3: Hepatik arter varyasyonlarının şematik görünümü (17)

Tablo 1: Michels19 Sınıflandırmasına Göre Arter Varyasyonları ve Sıklıkları (5)

TİPLER	SIKLIK (%)	TANIM	TİPLER	SIKLIK (%)	TANIM
I	55	STANDART	VI	7	SMA'dan çıkan aksesuar RHA
II	10	LGA'dan replase LHA	VII	1	LGA'dan aksesuar LHA ve SMA'dan aksesuar RHA
III	11	SMA'dan replase RHA	VIII	2	SMA'dan aksesuar RHA veya LGA'dan replase yada aksesuar LHA
IV	1	SMA'dan replase RHA ve LGA'dan replase LHA	IX	4,5	SMA'dan replase ana hepatik arter
V	8	LGA'dan aksesuar LHA	X	0,5	LGA'dan replase AHA

AHA : Ana Hepatik Arter RHA: Sağ Hepatik Arter LHA: Sol Hepatik Arter, LGA: Sol gastrik arter, SMA: Süperior mezenterik arter

2.2. Karaciğer Histolojisi

Sindirim sisteminden emilen besinlerin işlendiği ve depolandığı en büyük organ karaciğerdir . Hepatositler temel fonksiyonel ünite olan lobüller içerisinde radial olarak yerleşmiş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. İnsan KC'inde yaklaşık 50,000-100,000 lobül bulunur. Santralinde yer alan santral ven aracılığı ile lobüller hepatik venlere oradan vena cava' ya boşalır. Portal ven ve hepatik arter dalları ile safra kanallıkları lobül komşuluğundaki portal boşluklar içerisinde yer alır. Lobül içerisinde hücre kordonları arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler bulunur. Lobülün periferinden başlayan sinüzoidler portal ven ve hepatik arter dalları ile beslenirler ve santrale doğru ilerleyip santral vene dökülürler. Venöz sinüzoidler iki tip hücre ile örtülmüştür. Bunlar tipik endotel hücresi ile yaşlı eritrositleri ve hemoglobini metabolize eden, immünolojik proteinler üreten makrofaj hücreleri olan, Kupffer hücreleridir. Disse mesafeleri sinüzoid endoteli ile hepatositler arasındadır ve yağ depolayan Ito hücreleri burada yerleşmiştir. Disse mesafesi interlobüler septumlarda yer alan terminal lenf damarları ile doğrudan ilişkilidir (18).

2.3. Karaciğerin Malign Tümörleri

Başlıca primer hepatik malign lezyonlar HSK ve kolanjiokarsinomdur.

2.3.1 Primer Karaciğer Tümörleri

Primer karaciğer malignitelerinin %80-90'ını hepatosellüler karsinoma (HSK) oluşturur ve hepatositlerden kaynaklanır (19). Kanser ölümlerinde üçüncü sıradadır ve

dünyadaki en sık 5. Kanserdir (19). HSK kadınlara göre erkeklerde 2 ile 4 kat daha fazla görülmekte ve yaygınlığı coğrafi farklılık göstermektedir. Asya ve Afrika ülkelerinde daha sık izlenirken, ABD ve Avrupa'da daha nadir gözlenmektedir. %80-90 HSK siroz zemininde gelişmektedir ve HSK için en büyük predizpozan faktör sirozdur . Hepatit B enfeksiyonu ve özellikle kronik taşıyıcılık, riski yaklaşık 100 kat artırmaktadır (18). Diğer tetikleyici faktörler; kronik hepatit C enfeksiyonu, alfatoksin maruziyeti, diabetes mellitus ve hereditör hemokromatozistir (19, 20).

Radyolojik görüntüleme metodlarının serum alfa- fetoprotein (AFP) değerleriyle kombinasyonu ile HSK tanısı konulabilir. AFP düzeyi HSK'lu olguların %60-70'inde artmıştır. Genelde şüpheli veya bilinen karaciğer hastalığı olanlarda ilk görüntüleme basamağı ultrasonografi (US) dir. US'de saptanan nodüllerin bir sonraki basamakta karakterizasyonu yapılmalıdır. Bilinen kronik hepatiti veya diğer nedenlerle oluşmuş sirozu bulunan olgularda karaciğerde kitle saptanması aksi ispat edilene kadar HSK kabul edilebilir (1). Eğer AFP normal ise daha ileri dinamik görüntülemeler (dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi [BT], gadolinium enjeksiyonu sonrası manyetik rezonans görüntüleme [MRG], lipiodol anjiyografi sonrası BT) ile takibi yapılabilir. Şüphe devam ediyorsa nadir bazı durumlarda olduğu gibi biyopsi yapılabilir. Ancak biyopsi ile de küçük boyutlu (<1cm) HSK'ları teknik olarak örnekleyebilme güçlüğü ile karşılaşılmaktadır.

HSK morfolojik olarak 3 formda izlenir.

1. Belirgin hepatomegali oluşturan, soliter masif tümoral kitle
2. Daha az hepatomegali oluşturan, KC yüzeyinde multiple nodüller
3. Zeminde bulunan sirozun ayırıcı tanısını güçleştirecek şekilde tüm KC'nin diffüz infiltrasyonu.

Nodüler patern en sık rastlanan şeklidir. Genelde bir tane nodül ve etrafında bir ya da daha fazla sayıda satellit nodüllerden oluşur. KC lobunun büyük bir kısmını ya da tamamını içeren ayrı olarak seçilibilen kitle masif paternde mevcuttur. En az görülen formu diffüz paterndir ve hemen her zaman sirozla ilişkilidir (21).

Karaciğer içi safra kanallarından kaynaklanan ve hızla ilerleyen ölümcül bir epitelyal kanser olan intrahepatik kolanjiokarsinom ikinci en sık primer karaciğer

malignitesidir. Tümörün erken evrelerinde klinik olarak tespit edilmemesi nedeni ile küratif cerrahi şansı çok azdır (22). Liver Cancer Study Group of Japan sınıflandırmasına göre, kitle oluşturan (periferik) ya da periduktal infiltrasyon gösteren (infiltratif) olmak üzere iki formu vardır (23).

2.4. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

Tedavi seçeneklerin belirlenmesinde hastanın genel durumu, tümör tipi, sayısı, yaygınlığı, ek hastalıkların varlığı gibi pek çok etken rol oynar.

HSK tümör yükü 1999 yılında yayınlanan Karaciğer Kanseri Barselona kriterlerine (BLCL) göre, KC rezervi ve hastanın genel durumuna göre en iyi tedavinin belirlenmesine yönelik olarak evrelendirilmiştir. HSK, bu sisteme göre dört evrede değerlendirilmektedir.

Erken dönem (A); erken evredeki tümör ve asemptomatik hastaları içerir. Bu hastalar cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan tedavi gibi daha radikal tedavilerden fayda görebilir.

Ara dönem (B); multifokal HSK odağı bulunan asemptomatik hastaları tanımlar ve bu hastalar; TAKE gibi lokal tedaviler için en önemli adaylardır. İleri dönem (C); semptomatik hastaları ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik invazyon gösteren tümörü olan hastaları içerir. Terminal dönem (D); KC yetmezliği bulunan ve ileri derecede kötü prognozu olan hastaları içerir. Bu hastalarda tedavi palyatif olmalıdır (20).

Tablo 2: Karaciğer Kanseri Barselona kriterlerine göre tedavi algoritması (2011 güncellemesine göre)

EVRE	TÜMÖR	KARACİĞER FONKSİYONU	PERFORMANS DURUMU
0 (Çok Erken)	Tek < 2 Cm	CP A	ECOG 0
A (Erken)	Tek <5 Cm/ 3 Nodül<3 Cm	CP A YADA B	ECOG 0
B (Ara)	> 3 Cm	CP A / B	ECOG 0
C (İleri)	Makrovasküler invazyon yada eks. Hepatik yayılım	CP A / B	ECOG 1-2
D (Terminal)	Diffüz	CP C	ECOG 3-4

2.4.1. Cerrahi

Karaciğer malignitelerinde primer küratif tedavi, cerrahi tedavi (tümör rezeksiyonu, transplantasyon) yöntemidir. Primer karaciğer tümörlerinde uygulanabilir bir tedavi olan transplantasyonun rezeksiyona üstünlüğü; hastalığın tekrarlama olasılığının daha düşük olmasıdır. Geç tanı, karaciğer rezervinin yetersiz olması, ekstrahepatik tutulum veya eşlik eden komorbid hastalıklar nedeni ile ne yazık ki sınırlı sayıda hastaya cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (19).

Tümörün yer aldığı karaciğer dokusunu besleyen portal venin operasyon öncesi embolizasyon işlemi, sınırlı hepatik rezervi olan hastalarda, cerrahi sonrası kalması planlanan yetersiz karaciğer dokusunu büyütürken tümörün rezeke edilebilirliğini arttırmaktadır. Bu yöntem ile cerrahi olamayan hastaya kür şansı sağlanmaktadır. Portal ven embolizasyonu (PVE), embolize edilen karaciğer lobundaki hepatositlerin apoptozuna neden olurken embolizasyon yapılmayan taraftaki hepatositlerin yüksek aktiviteli proliferasyon fazına girmesini sağlayarak hiperplazi oluşturur. Genellikle PVE; sirotik olmayan hastalarda cerrahi sonrası tahmini karaciğer rezidü dokusu % 25'den az olan ya da sirotik hastalarda %40'dan az olanlarda uygulanır. PVE sonrası akut portal hipertansiyon ve bunun sonucu varis kanaması gibi problemler görülebilir. Ayrıca bekleme sürecindeki tümör progresyonunda sorunlardan bir tanesidir. Bu problemi aşmak için, sıralı TAKE ve PVE konsepti uygulanabilir (19).

2.4.2. Konvansiyonel Sistemik Kemoterapi

Primer ve metastatik karaciğer malignitelerinde tüm hastalara kemoterapi uygulanabilir. Ancak primer karaciğer maligniteleri kemoterapi ilaçlarının çoğuna karşı dirençlidir. Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar kanser hücrelerinin büyümesini durdurarak ya da onları öldürerek etki etmektedir. Fakat aynı zamanda sağlıklı hücrelerin de ölmesi nedeni ile birçok yan etki ve komplikasyonlara sebep olmaktadır (24). Doksorubisin HSK'da sıklıkla kullanılmaktadır ancak tedaviye yanıt yaklaşık %20 oranında ve ortalama yaşam süresi ise 4 aydan düşük olmaktadır (25). Kolorektal kanserin karaciğer metastazlarında ise standart olarak birinci basamakta FOLFOX (folinik asit, 5-FU, oksaliplatin), ikinci basamakta FOLFIRI (folinik asit, 5-FU, irinotekan) ve üçüncü basamakta ise ek olarak setuksimab ve bevasizumab kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır (26, 27).

Sorafenib (SOR), Avrupa Birliği tarafından HSK tedavisinde onaylanan ve günümüzde kullanılan bir multikinaz inhibitörüdür. SOR, genellikle cerrahi müdahale yapılamayacak seviyede olan ileri evre HSK hastalarının sağkalımını uzatmak ve hastalığın ilerlemesini önlemek amacıyla kullanılan bir inhibitördür (Gillian ve ark., 2009). SOR dışında HSK tedavisinde henüz FDA onayı almamış bazı aday inhibitörlerde bulunmaktadır. Bunlar: bevacizumab, cetuximab, erlotinib, sunitinib olarak sıralanabilir. Faz II klinik denemeleri devam eden cetuximab ve erlotinib ile tedavi edilen HSK hastalarının ortalama sağkalım sürelerinin sırasıyla 9- 6 ve 13 ay olduğu belirlenmiştir (Yau ve ark., 2009; Cervello ve ark., 2012). (28)

2.4.3. Perkütan Tedaviler

Küçük karaciğer tümörlerinde radyofrekans/kriyo gibi termal ablasyon tedavilerinin etkin olduğu gösterilmiştir (4, 29). Termoablatif bir teknik olan RFA, doku içine yerleştirilen elektrotlar vasıtasıyla uygulanır. Yüksek frekanslı dalgalı akımla sıcaklık değişimlerine neden olarak koagülatif nekroz alanları oluşturur. RFA perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi sırasında uygulanabilir (19). Primer lezyon sayısının 3'ten az ve tümör çapının 5 cm'den küçük olması başarı oranını artırmaktadır. Ciddi koagülopati, yerleşim açısından riskli olan lezyonlar (safra kesesi veya KC hilusu komşuluğundaki lezyonlar) genellikle 5 cm'den büyük lezyonlar ve çok sayıda lezyon bulunması kontraendikasyon oluşturmaktadır (30, 31).

Perkütan etanol enjeksiyonu; alkolün tümör dokusu içine enjekte edilerek dehidrasyon ve nekroza sebep olması prensibine dayanır (32). USG veya BT eşliğinde %95'lik alkolden kitlenin büyüklüğü ile orantılı yaklaşık 5-10 ml perkütan yol ile tümör içine enjekte edilir (33). Alkol enjeksiyonu sonucu oluşan, tümör dokusunda iskemiye zemin hazırlayan küçük damar trombozu tümörde nekroz ve küçülmeye neden olur. Lezyon boyutu, PEE tedavisine yanıtı belirleyen en önemli unsurdur. 2 cm'in altındaki lezyonlarda tedavi yanıt oranı %90-100 iken, 3-5 cm' lik lezyonlarda bu oran %50'dir (34). PEE tedavisinin en önemli dezavantajı ise yüksek lokal rekürrens oranlarıdır. 3 cm'den büyük lezyonlar için bu oran %43' tür (35).

2.4.4.Hepatik Arter Tedavileri (Transarteriyel Yaklaşım)

Transarteriyel tedaviler, karaciğer kanlanması hem portal ven hem de hepatik arterden olması ve tümörlerin hepatik arterden beslenme prensibine dayanır. Tümörü besleyen hepatik arter embolizasyonu ile tümör nekrozu oluşturarak tümör kontrolü sağlanırken, fonksiyonel karaciğer dokusu da korunmaktadır.

Transarteriyel tedavi;

- Trans Arteriyel Embolizasyon (TAE)
- Embolizasyon+kemoterapik ajan enjeksiyonu (TAKE)
- Embolizasyon+radyoaktif madde enjeksiyonu (RE), olarak özetlenebilir.

HAC: Hepatik arterden kateter veya cerrahi port yardımı ile belli sürelerde kemoterapi infüzyon tedavisidir. Özellikle ABD’de belli merkezlerde uygulanmış olup ancak bugün diğer lokal tedavi yöntemlerinin sonuçlarının yüz güldürücü ve düşük komplikasyonlu olmaları nedeni terk edilmeye başlanmıştır (36).

TAE: Tümörü besleyen hepatik arter dallarının çeşitli embolizan ajan kullanarak (polivinil alkol, gelatin sponge, lipiodol gibi) yapılan saf embolizasyon işlemidir. Amaç, tümör dokusunun arteriyel akımını keserek beslenmesini durdurmak, böylece hem büyümesini engellemek hem de küçülmesini sağlayarak evresini düşürmektir. Bu yöntem, özellikle arteriyel beslenmesi yüksek olan GEP-NET metastazlarında, karsinoid sendrom palyasyonunda etkin olarak kullanılmaktadır (19).

TAKE: Kemoterapotik ajanların saf embolizan madde ile birlikte hepatik artere enjeksiyonudur. Periferik verildiği zaman KC tümörüne ulaşabilecek kemoterapi dozunun yaklaşık 100 katı doz direkt olarak lezyona verilebilir ve aynı zamanda embolizasyon ile hipoksik etki oluşturarak tümörün nekrozunu sağlar (19).

Lipiodol, TAKE’da kemoterapötiklerin sıklıkla kullandığı selektif taşıyıcı ajan ve aynı zamanda embolizan özelliği bulunan yağ bazlı bir radyolojik kontrast maddedir. Lipiodol tümör içindeki Kupffer hücreleri tarafından sağlam hücreler gibi alınır ancak bırakılmaz. Bu da TAKE tedavisinde bir avantaj olarak kullanılır. Normal KC dokusundan 24 saatte elimine olur ve safra ile atılır (37).

Cerrahi yapılamayan HSK hastaları için bir evre düşürücü tedavi seçeneği, lipiodolle radyoaktif iyot bağlanarak yapılan Iodine-131 (131I)-lipiodol transarteriyel embolizasyondur. Lipiodolün fonksiyonel grubu olan iyot bir ‘atom-for-atom’ değişimi ile radyoaktif 131-I’e dönüşebilir. Radyoizotop alımını önlemek için tedavi öncesi non-radyoaktif iyot ile tiroid dokusu bloke edilmelidir. Radyoaktif 131-I-Lipiodolün etkin yarılanma ömrüne bağlı olarak hastalar yaklaşık 10-14 gün hospitalize edilmelidir. Bu tedavi küçük, tek ve kapsüllü tümörler için daha etkin olup tümör büyüklüğü arttıkça 131-I-Lipiodol’e alınan cevap oranı azalmaktadır (19, 38).

Klasik TAKE yönteminde ise lipiodolü radyoaktif iyot yerine kemoterapötik ajanlar ile birlikte vermeye dayanır. En sık kullanılan kemoterapötik ajan ise doksorubisindir. Ancak tümörün türüne göre farklı kemoterapi ajanları da kullanılabilir. Bu amaçla; sisplatin, mitoksantro ve mitomisin C de sıklıkla kullanılmaktadır (39).

Hasta seçimi, tümör yanıtı, tedavi teknikleri ile standart olmayan kemoterapik ajan salınım ve lokal konsantrasyonu içeren komplikasyonları olan klasik TAKE tekniklerinin yerini çoğunlukla öngörülebilir farmokinetiğe sahip, daha yüksek kemoterapik ajan dozu ve tümör hücreleriyle uzayan temas zamanını sağlayan özgül kemoterapötik ajanlarla yüklü tanecikler (Drug eluting beads: DEB)almaktadır (19, 40).

TAKE çoğunlukla cerrahi yapılamayan tümörün palyasyonunda; cerrahi rezeksiyon, transplantasyon öncesi bridging tedavisi ve çok modelli yaklaşım içinde diğer ablatif tedavilerle birlikte kullanılır (19). Kemoterapi ajanına yanıt verecek tümör tipi ve tümör yüküyle, TAKE tekniğinin başarı oranı direkt ilişkilidir. 5 cm’den küçük tümör çapı, tümör dokusunun KC’de %50’den az yer kaplaması ve tek lobdaki tümörün TAKE’ye yanıtı iyidir (19).

Post embolizasyon sendromu, TAKE sonrası en sık görülen komplikasyondur. Bu sendromda karın ağrısı, bulantı, kusma, ateş, apse, kolesistit, pankreatit ve KC fonksiyon testlerinde bozulma, olur (37).

2.5. Transarteriyel Radyoembolizasyon

Son on yılda, ytriyum-90 (Y-90) yüklü mikro kürecikler ile interarterial radyoembolizasyon (TARE), iyi bir güvenlik profili ile iyi tanınan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Yapılan bazı çalışmalar tümör nekrozunu indükleyerek ve ilerlemeyi

geciktirerek radyoembolizasyonun üstün palyatif rolünü göstermiştir. Antitümör etkisinden muhtemelen bir kemoterapi ve iskemi kombinasyonunun sorumlu olduğu transarterial kemo-embolizasyonun (TAKE) aksine, Y-90 etkileri ağırlıklı olarak mikroembolizasyondan gelen küçük bir katkı ile radyoaktif ışınlamadan kaynaklanmaktadır (41).

Pür β ışıma yapan Y-90, 64.1 saatlik bir fiziksel yarı ömre sahiptir ve tedaviden sonraki ilk 11 gün boyunca radyasyon dozunun % 94'üne kadarını yayar. Bu süre sonunda inaktif zirkonyuma bozunmaktadır. Karaciğere takılan Y-90 mikro küreleri ortalama 0.94 MeV enerji, 2.26 MeV maksimum enerji, 2.5 mm dokudaki ortalama penetrasyon aralığı ve maksimum 11 mm penetrasyon ile β -radyasyon yayar (41). Standart bir ampülde 3GBq aktivite mevcut olup, Nükleer Tıp bölümünde hastaya önceden hesaplanan uygulanacak enjeksiyon dozuna göre hazırlanır. Bir 3GBq aktifeli ampul 40-80 milyon arası mikroküre içermektedir (42-45).

Y90 partikülleri karaciğer parankimi içerisinde hepatositlerde irreversibl hasara olarak fibrotik doku gelişimine neden olur ve bu şekilde de portal beslenme artışına katkıda bulunur (46)

İki adet ticari formu mevcut olup bunlardan biri cam mikroküre olan TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada) portal ven trombozu olan ya da olmayan HSK hastalarında kullanımı FDA onaylıdır. Diğeri ise reçine bazlı olan SIR-Spheres® (SIRTEX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia) kolorektal, meme, pankreas kanseri ve NET'lerin karaciğer metastazlarında kullanımı FDA onaylıdır (42, 47, 48) (Tablo 3).

Tablo 3: Piyasada Bulunan Y-90 Mikrokürelerin Kıyaslanması

ÖZELLİK	TheraSphere*	SIR-Sphere**
Taşıyıcı Madde	Cam	Resin
Doz Başı Mikroküre Sayısı	3-8 x 106	30-60 x106
Ortalama	4x106	50x106
Özgül Ağırlık	Yüksek	Düşük
Mikroküre Başı Aktivite (Bq/Mikroküre)	2500	50
Hepatopulmoner Şant Limiti	%10	%20
Süspansiyonda Kullanılan Solüsyon	Serum Fizyolojik	Distile Su
MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Canada *		
Sirtex Medical, Sydney, Australia**		

Thera Sphere® ile az sayıda mikroküre ve yüksek spesifik aktivite mevcut iken (hafif radyoembolik etki); SIR-Spheres® ile yüksek sayıda mikroküre ve düşük spesifik aktivite (yüksek/makul radyoembolik etki) mevcuttur (61).

Ticari olarak mevcut bulunan iki Y-90 mikroküreyi karşılaştıran Sato ve arkadaşları, TheraSphere® ile yapılan tedavi sonrasında anjiyografide saptanabilir bir değişim olmadığını, tersine SIR-Sphere ile tedavi sonrasında hepatik arter akımında staza ait bulgular rapor etmişlerdir (49-51).

SIR-Sphere'ler, daha yüksek emboli potansiyeli nedeni ile portal ven trombozu olan hastalarda daha dikkatli kullanılmalı ve eğer kullanılacaksa da doz ayarlaması daha dikkatli yapılmalıdır (51, 52).

2.5.1.Hasta Seçimi

Muhtemel oluşabilecek karaciğer toksitelerini önlemek ve fonksiyon kayıplarını engellemek için hastaların uygun seçilmesi çok önemlidir. Protrombin zamanı (PTZ), albumin ve total bilirübin; KC fonksiyonlarının iyi olduğunu göstermek için en önemli parametrelerdir (53). Bunun için hastalar işlem öncesi transaminazlar (ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz), tam kan sayımı, PTZ ve international normalized ratio (INR) ölçümleri yapılmalıdır (3, 20, 53). Total bilirübinin 2mg/dl'den fazla olması, transaminazların normalden 5 kat ve PTZ-INR'nin belirgin artması kontraendikasyon teşkil etmektedir (53).

Tablo 4: TARE Tedavisine Uygun Olma Kriterleri ve Kontraendikasyon Kriterleri

İşleme Uygunluk Kriterleri	Kontrendikasyonlar
>18 yaş	Gastrointestinal sisteme düzeltilemez şant
ECOG 0-2	Akciğer şantı>%20 (reçine için)
Laboratuvar parametreleri • Serum bilirubin<2 mg/dl • Serum kreatinin<2mg/dl • Granülosit sayısı>1.5/109/l • Platelet sayısı >60/109/l • Albumin >= 3g/dl • AST veALT referans değerinin 5 katından daha az olması	Tek bir uygulamada akciğerlere >30 Gy tahmini radyasyon dozu verilmesi
Anjiyografi ve selektif kateterizasyon işleminin uygulanabilmesi	Önemli bir ekstrahepatik hastalık varlığı
Koagülasyon parametreleri normal	Herhangi bir VGF inhibitör tedavisi almak (göreceli)
Cerrahi seçeneği olmayanlar; - Lezyon sayısı ve boyutu nedeniyle / İnoperabiliteye bağlı/Portal ven trombüsü varlığında/%50'den fazla tümör hacmi	

Cerrahiye uygun olmayan birçok hasta RE tedavisi almadan önce çoğunlukla birçok kemoterapi protokolü uygulanmış durumdadır. Kemoterapötik ilaçlardan bazıları (5FU, capecitabine, gemcitabine gibi) radyosensitiviteyi arttırarak radyasyona bağlı karaciğer hastalığına neden olabilmektedir. Bu durumda tedavilerin kesilmesi veya doz ayarlanması önerilmektedir (54). Ayrıca diğer kemoterapi ajanlarının da RE'den 2-3 hafta önce kesilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yanlış değerlendirilmenin önlenmesi amacı ile önerilmektedir (54). Hasta seçiminde diğer önemli parametre hastanın klinik durumu ve performansıdır. Bu değerlendirme Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG; Tablo 5) (51) ve Karnofsky risk değerlendirilmesi ile yapılabilir. Bu değerlendirme sonucunda yüksek skor alanlarda ağır yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (28, 54, 55).

Tablo 5: ECOG sınıflandırması

ECOG SKORU	
1	Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fiziksel aktivitede kısıtlama)
2	Semptomatik % 50'den daha az yatakta (Ayakta kendi bakımını yapabilir)
3	Semptomatik % 50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanır)
4	Yatalak
5	Ölüm

Genelde altta yatan siroza sekonder portal hipertansiyon, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, batın içi serbest mayi gelişimi ve portal ven trombozu gibi

ek bulgular gelişebildiğinden HSK'lu hastalarda karaciğer kapasiteleri daha sıkı kontrol edilmelidir. Goin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tedavi sonrası komplikasyon gelişiminde en önemli faktörün radyasyon dozunun yanında tedavi öncesi total bilirübin değerinin olduğunu belirtmişlerdir (54). Yine Goin ve arkadaşları yaptığı risk sınıflamasında yedi faktörün 3 aylık mortalitede önemli olduğunu göstermişler. Bu faktörler başlıca; infiltratif tip HSK, büyük boyutlu tümör,%50'den fazla tümör hacmi, transaminaz değerlerinin >5 kat, albümin değerinin <3 g/dl, bilirübin >2 mg/dl, HSK dışı tümör varlığı ve akciğer dozunun 30 Gy'den fazla olmasıdır. Bu faktörlerden en az birinin bulunması halinde 3 aylık mortalite %49, olmaması durumunda ise 3 aylık mortalite %7 olarak bildirmişlerdir (56).

Portal ven trombozu hasta seçiminde dikkat edilecek bir diğer konudur. Hepatopedal akım olması ve kavernöz transformasyon olmaması durumunda rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (54). Ancak bu durum diğer transarteriyel tedavilerde de kontraendikasyon teşkil etmektedir.

RE'da kullanılan 20-30 µm boyutundaki cam kürelerin embolizasyon etkisi olmadığı düşünülmekte olup esas etkisi radyoterapidir. Ancak mikrovasküler düzeyde arterioller yatakta obliterasyon ve damarsal yapıda minimal değişikliğe neden olur fakat bu etki tümör vaskülaritesinden ziyade normal doku toksisitesini azalmak ve reflüleri minimuma indirmek amaçlıdır (46). Salem ve ark.'nın yaptığı 15 olguluk bir çalışmada portal ven trombozu bulunan hastalarda yapılan RE tedavisi sonrası major bir komplikasyon veya normale göre anlamlı bir karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma izlenmemiştir (57).

2.5.2. Karaciğer Vasküler Anatomisinin Tedaviye Etkisi

Transarteriyel tedaviyi karaciğere etkili ve güvenli uygulayabilmek için vasküler anatomiyi bilmek gerekir. RE tedavisinde gözden kaçırılan bir kollateral arterin hedef dışı embolizasyonu nedeni ile gastrointestinal ülserler, kolesistit ve cilt nekrozu gibi komplikasyonlar gelişebilir.

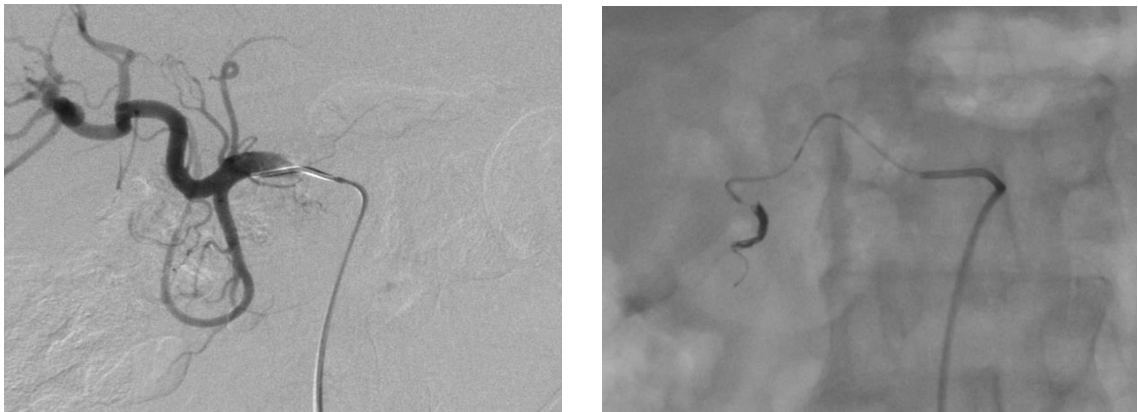
Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) ile RE tedavisi öncesinde ana hepatik arter, sağ ve sol hepatik arterler değerlendirilmeli, tedavinin uygulanması planlanan

yerden reflü olabilecek arteriyel yapılar proflaktik olarak uygun teknikler ile tıkanmalıdır (3, 4, 54).



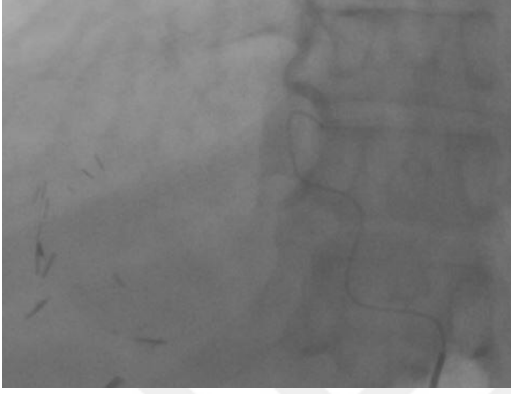
A. B. C.
Resim 1: Sağ GDA coil embolizasyonu A: Sağ GDA'dan retrograd dolumun gösterilmesi B: Sağ GDA'nın coil ile embolizasyonu C: Koil sonrası kontrast madde enjeksiyonunda dolum yok

Gastroduodenal arter değerlendirilmesi gereken ilk ekstravasküler oluşumdur. Gastroduodenal arter (GDA) pankreas, duodenum ve midenin önemli besleyici arterlerini verir. Çölyak trunkus ve süperior mezenterik arter (SMA) arasında kollateral görevi görmektedir. GDA genellikle (%97) ana hepatik arterden orijin almaktadır ve gereklilik halinde işlem öncesi tıkanması önerilir. İşlem esnasında radyoaktif maddenin reflüsü nedeni ile pankreatit, duodenal ülser ve perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir (58).

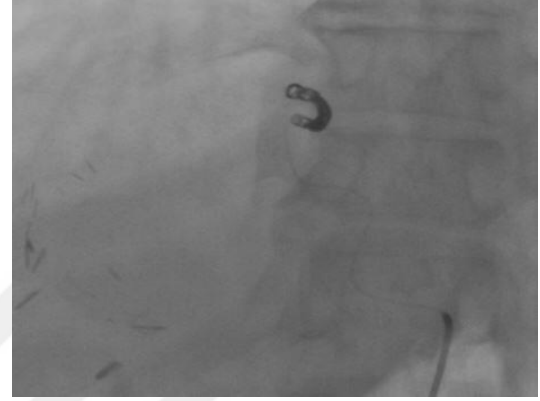


A. B.
Resim 2: Sağ gastrik arter coil embolizasyonu A. Sağ gastrik arterin kateterizasyonu B. Sağ gastrik arterin coil ile embolizasyonu

Sağ gastrik arter, DSA esnasında orijini aranması gereken bir diğer arterdir. Genellikle sol hepatik arterden orijin almakla birlikte tüm hepatik arter dallarından kaynaklanabilir. Mide kanlanmasında küçük bir yeri mevcut olup mikrokürelerin bu yolla mideye ulaşması sonucunda tedaviye dirençli ülserler veya perforasyon gelişebilir (58).



A.



B:

Resim 3: Sağ frenik arter coil embolizasyonu A. Sağ frenik arterin kateterizasyonu B. Sağ frenik arterin koil ile embolizasyonu

Sistik arter genellikle (% 95) sağ hepatik arterden orijin almaktadır. Safra kesesi kan akımı sadece sistik arterden sağlanmaz; safra kesesi gövdesine perforanlar, hepatik parankim ve GDA yoluyla da olmaktadır (59). Sistik arter ince ise muhtemel kese beslenmesinin dominant olarak başka dallardan gerçekleştiği düşünülerek proflaktik olarak embolize edilebilir 65. Ancak kese komşuluğundaki tümörler parazitik olarak sistik arterden beslenebilmekte ve proflaktik embolizasyon sonrası mikrokürelerin bu alana ulaşımı engellenmiş olacağından lokal rekürrensler gelişebilmektedir (54).



Resim 4: Sistik arterin embolizasyonu A. Sistik arterin kateterizasyonu B. Sistik arterin lipiodol ile geçici embolizasyonu

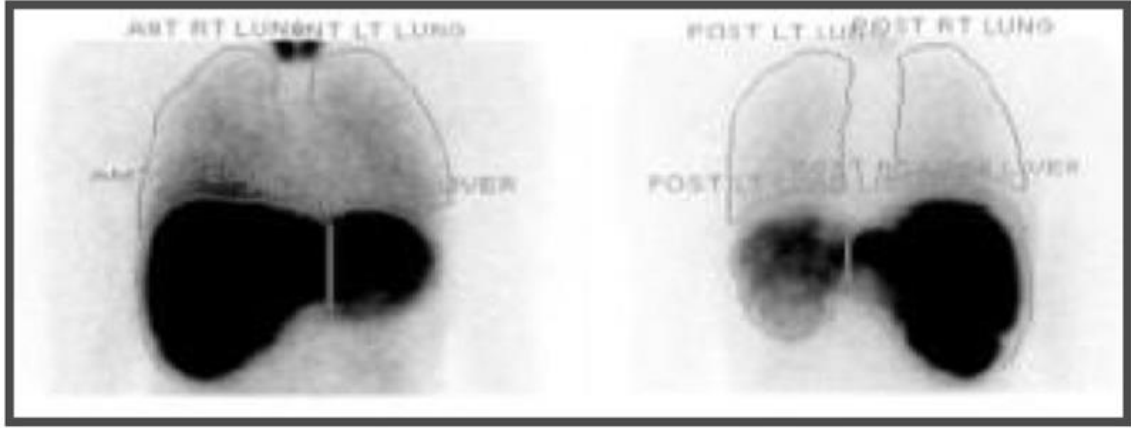
2.5.3. Mikroküre Dağılım Tahmini

RE tedavisinde mikrokürelerin dağılımını tedavi öncesi kestirmek, hedef dışı dağılımı saptamak, tedavi etkinliği ve komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. Bu amaçla boyutları resin mikrokürelere benzeyen 4-6 mCi Tecnesium 99m labelled macroaggregated albumin (Tc-99m MAA) intraarteriyel enjeksiyonu ile verilerek mikrokürelerin dağılımı test edilir.

Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası iki planlı toraks ve abdomenin sintigrafik görüntüleri ve ayrıca single photon emission computerized tomography (SPECT) ile üç boyutlu görüntüler elde edilmektedir. Bu görüntüler ile verilen dozun akciğer parankimine giden oranı, yani şant yüzdesi hesaplanmaktadır. Ayrıca hedef dışı gastrointestinal dağılım varlığı saptanarak embolize edilmesi gereken ek vasküler yapıların olup olmadığı hakkında bilgi sağlar (54). Tc-99m'nin MAA'dan serbestleşerek testin yanlış pozitif sonuç vermesini önlenmek amacı ile görüntüleme Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası bir saat içinde yapılmalıdır (3).

MAA'nın enjeksiyonu ile bir seferde yalnızca bir lob değerlendirilir. Başka bir alanın tedavi edilmesi gerektiğinde, sonraki bir seansta tekrar MAA enjeksiyonu uygulanması idealdir. Ancak tekrarlayan anjiyografi ihtiyacını azaltmak gereken durumlarda, yeterli hazırlık anjiyografi tecrübesi kazandıktan sonra potansiyel tüm dalların embolizasyonunu takiben tüm karaciğere MAA verilebilir. Bu durumda bile,

MAA infüzyonu hiçbir zaman ana hepatik arterden yapılmamalı, bunun yerine iki ayrı mikrokater kullanılmak suretiyle sağ ve sol lob besleyicileri ayrı ayrı kateterize edilerek MAA test enjeksiyonları yapılmalıdır. Ayrıca hepatik arter anatomisi varyasyon gösteren hastalarda, tüm karaciğeri bir anjiyografi seansında değerlendirebilmek için, MAA dozunun hepatik arterlere bölünerek verilmesinin uygun olacağı dikkate alınmalıdır (52).



A. Anterior

B. Posterior

Resim 5: Akciğer şant hesaplanması

Hesaplanan şant yüzdesi %20 ve üzeriyse akciğerin alacağı doz toksik düzeyde olacağından hastanın RE ile tedavisi önerilmemektedir 6,7, 65. Şant yüzdesi %10'un altında ise herhangi bir doz değişikliğine gerek duyulmamakta ancak %10-20 arasındaki şant oranlarında planlanan dozun %20-40 azaltılması önerilmektedir 6.

2.5.4. Doz Hesaplaması

Hastanın karaciğer volümü ve tümör yaygınlığı, güvenli doz hesaplaması için bilinmelidir. Bunun için işlem öncesi yapılan BT inceleme ile KC'in toplam, sağ ve sol lob hacimleri ile tümörün KC'de yayılımı ve hacimleri hesaplanabilmektedir.

2.5.4.1. Ampirik Metodla Doz Hesaplama

Ampirik metodla doz hesaplama pratik bir yöntem olmakla birlikte Kennedy ve ark.'ların yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada radyasyona bağlı KC hastalığı (RBKH) gelişen hastalarda doz hesaplamada çoğunlukla ampirik metod kullanıldığı tespit edilmiştir (60). Bu çalışmada 680 tedavi işlemi sonucunda 28 olguda RBKH

görülmüş (%4) ve bu olgulardan 21'inde doz hesaplama ampirik metod ile yapılmıştır (%75). Güncel olarak kullanılan efektif ve komplikasyon oranları düşük hesaplama metodu vücut yüzey alanı (VYA) dayalı metod olarak gözükmektedir⁶⁵. Bu yöntemle bile, RBKH olasılığını azaltmak için hesaplanan doz %20-30 oranında azaltılabilir. VYA yöntemi ile vücut-karaciğer boyut farkı ölçülür. VYA ve tümör karaciğer oranı (TKO) değerleri kullanılarak uygulanacak Y-90 dozu hesaplanır.

$$Y-90 \text{ dozu} = (VYA - 0.2) + [TümörVolüm / (TümörVolüm + KC Volüm)]$$

2.5.2.2. Vücut Yüzey Alanı (BSA) Modeli

BSA, ampirik yöntemin geliştirilmiş halidir. Temelde hastanın kütle (kg) ve boy (m) değerleri kullanılarak hesaplanır (61).

$$BSA (m^2) = 0,20247 \times \text{boy (m)}^{0,725} \times \text{ağırlık (kg)}^{0,425} \quad (2.1)$$

Tüm karaciğerin diğer bir değişle iki lobunda tedavi uygulamasında Y-90 aktivite miktarı eşitlik 2.2 ile bulunur. Eşitlik 2.1 ile elde edilen BSA değeri eşitlik 2.2 de kullanılır.

$$\text{Aktivite (GBq)} = (BSA - 0,2) + V_{\text{tümör}} (2.2) \quad V_{\text{tümör}} + V_{\text{normal karaciğer}}$$

Burada $V_{\text{tümör}}$ karaciğer içindeki tümör hacmini, $V_{\text{normal karaciğer}}$ tümör dışı normal karaciğer dokusunun hacmini ifade eder.

Süper selektif ya da tek bir lob tedavi uygulamasında Y-90 aktivite miktarı eşitlik 2.3 ile bulunur.

$$\text{Aktivite (GBq)} = [BSA - 0,2 + \{ \text{Tümör HacmiL} \}] \times [\text{Toplam HacimL}] \quad (2.3)$$

Toplam HacimL Tüm Karaciğer Hacmi

Eşitlik 2.3 de Tümör HacmiL tedavisi planlanan lob içerisindeki tümör hacmini, Toplam HacimL tedavisi planlanan lobun tümör dahil toplam hacmini, Tüm Karaciğer Hacmi ise karaciğerin toplam hacmini ifade eder.

Bu eşitlikler sonucu elde edilen Y-90 aktivite miktarlarının genellikle 1,3-2,5 GBq arası olduğu belirlenmiştir. BSA modeli, sistemik kemoterapi gören hastalarda ya da özellikle küçük boyutlu hastaların dozimetri hesaplaması için tavsiye edilmektedir.

LSF oranının %10 'dan büyük olması durumunda hesaplama sonucu uygulanması planlanan Y-90 aktivite miktarı düşürülmelidir.

2.5.5. Tedavi Sonrası Takip ve Değerlendirme

Hastaların işleminden sonraki 1. ay ve 3. aylarda değerlendirilmesi daha sonraki dönemlerde de üçer aylık periyotlarla takibi önerilmektedir^{7,65}. Bu takiplerde KC fonksiyonları, tümör yükü ve tedavi yanıtı laboratuvar testleri ve görüntüleme metodları ile yapılmaktadır.

2.5.5.1. Dinamik Trifazik Karaciğer MBDT ve Dinamik Karaciğer MRG

TARE tedavisine yanıt sadece lezyon boyut azalmasından ibaret değildir. Tümör içerisinde fibrozis, nekroz, ödem, hemorajik değişiklikler, fibrozise sekonder kapsüller retraksiyon gelişebilecek bulgulardır (Tablo 6). Bu bulgular tümöre gerçek tedavi yanıtını gizleyebilir. Tedaviden sonraki ilk 29-31 günde tümörde küçülme yerine boyut artışı gözlemlenebilir. HSK içerisinde tedaviye sekonder hemoraji veya intratümoral ödem gibi değişiklikler lezyonda boyut artışına neden olarak tedaviye gerçek yanıtı göstermeyebilir. Bu nedenle bu yeni tedavilere adapte edilmiş daha yeni kriterler geliştirilmiştir (62).

Tablo 6: TARE tedavi komplikasyonları ve tedavi sonrası gelişen erken dönem görüntüleme bulguları (62)

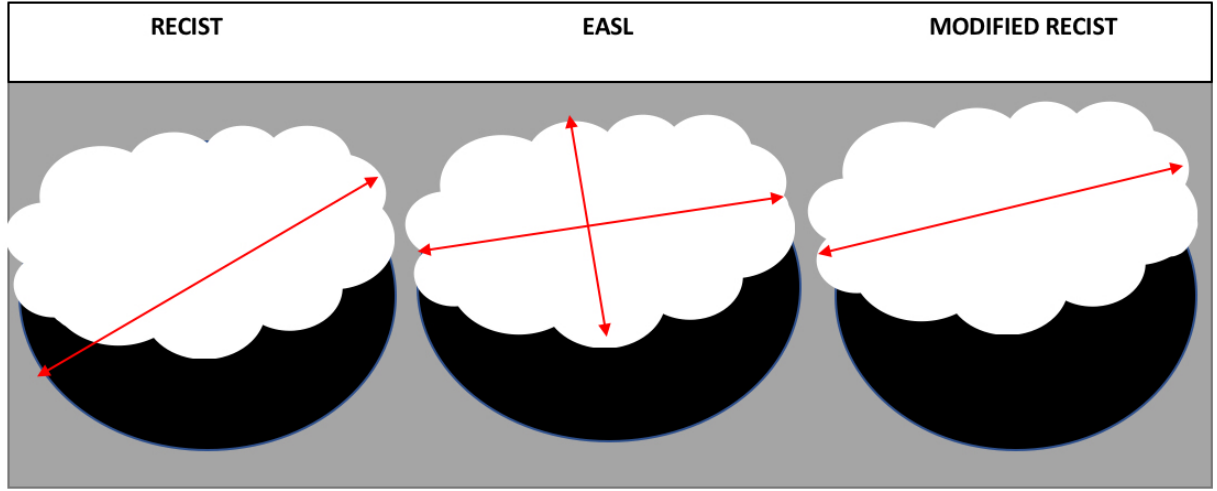
Ödem	Portal venöz faz sırasında BT'de hipoatenüasyon ya da MRG'de düşük sinyal şiddeti olan coğrafik alanlar
İnflamasyon	Arteriyel ve / veya portal venöz fazda tedavi edilen lezyonun etrafında belirsiz sınırlı kontrastlanan parankimal alanlar
Halkasal Kontrastlanma	Tedavi edilen lezyonu çevreleyen 5 mm'den ince rim tarzında kontrastlanma
Hepatik Fibrozis	Kontralateral lobar hipertrofisi ile tedavi edilen lobun atrofisi
Kapsüller Retraksiyon	Karaciğer kapsülünün retraksiyonu
Bilier Nekroz ve Bilioma	Portal venöz dalların etrafında küçük kümelenmiş kistik yapılar
Hepatik Abse	Enfekte bilioma yada nekrotik tümör
REILD	Portal venöz fazda, genellikle asit gelişimi ile ilişkili, heterojen parankimal değişim ve rastgele dağılmış kötü tanımlanmış hipoatenüe veya hipointens alanları olan hepatomegali

• EASL Kriterleri ve Modifiye RECIST

WHO (World Health Organisation) klavuzlarının ve RECIST (Response Evolution Criteria in Solid Tumors)'in parametreleri göz önüne alındığında, BT ve MRG'de tümöre ve tümör nekrozunun arttırılmasında bir azalmayı dikkate alan yeni kriterler önerilmiştir. (63, 64) European Association for the Study of the Liver (EASL) tarafından önerilen kriterler, tümör yanıtını tahmin etmek için değiştirilmiş DSÖ iki boyutlu ölçümlerine dayanmaktadır (Şekil 4) Yeni belirtilen RECIST sınıflandırması (65) RECIST'in değerlendirmede güçlü olan özelliklerini adapte ederek daha yeni görüntü kazanımları, hedef seçimi ve hedef ölçümü için yöntemler tanımlayarak EASL kriterlerinin eksiklerinin çoğunu ele almaktadır. Modifiye RECIST, canlı tümörün büyük tek çapını kullanır (Bu çap arteriyel fazda kontrastlanan kısım olarak değerlendirilmiştir) ve klinik kullanım için daha pratiktir. (Tablo 7) EASL ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (66) yakın zamanda lokorejyonel tedaviden 1 ay sonra yapılan dinamik BT veya sonra yapılan dinamik BT veya MRG'ye dayanarak HSK yanıtının değerlendirilmesi için modifiye RECIST kriterlerinin kullanılmasını onaylamıştır.

Tablo 7: The European Society of Liver (EASL) Kriterlerinin Karşılaştırılması (72) ve Modifiye (RECIST) (67) kriterlerinin solid HSK tümörlerinin lokasyonel ve sistemik terapiye yanıtını değerlendirme ölçütleri

Değerlendirme kategorisi	Easl kriterleri	Modifiye recist kriterleri
Komplet yanıt	Bilinen tüm hastalıkların ortadan kalkması ve 4 haftadan az olmayan iki gözlem	Herhangi bir intratumoral arteriyelinin kaybolması tüm hedef lezyonlarda iyileşme
Parsiyel yanıt	Ölçülebilir tüm lezyonların toplam tümör yükünde en az % 50 azalma 4 haftadan az olmamak üzere iki gözlemle belirlenir	Uygulanabilir çaplarının toplamında en az% 30 azalma hedef lezyonlar
Stabil hastalık	Komplet yanıt veya parsiyel yanıt almaya hak kazanmayan durumlar	Komplet yanıt veya parsiyel yanıt almaya hak kazanmayan durumlar
Progresif hastalık	Bir veya daha fazla ölçülebilir lezyonun boyutunda en az % 25 artış veya yeni lezyonların görünümü	Çapları toplamında en az % 20 artış uygulanabilir hedef lezyonlar



Şekil 4: RECIST kriterlerinde lezyonun en büyük boyutu ölçülürken, EASL kriterlerinde lezyonun nekroz oluşan alanı dışarıda bırakılarak kontrastlanan kısmın en büyük iki boyutu ölçülür. Modifiye RECIST kriterlerinde ise EASL kriterlerine benzer şekilde lezyonun kontrastlanan kısmı sadece göz önünde bulundurulur; fakat kontrastlanan alanın sadece en büyük boyutu göz önünde bulundurulur.

Birçok çalışma TACE ve antianjiogenik tedaviye HCC cevabını öngörmede modifiye RECIST'in RECIST'ten daha üstün olduğunu göstermiştir (68-70). En büyük iki hedef lezyonun ölçümünün değiştirilmiş RECIST kılavuzları kullanılırken TACE'ye HCC yanıtının değerlendirilmesinde yeterli olduğu gösterilmiştir (71, 72). TACE ile tedavi edilen HCC hastalarının yakın zamandaki çalışmalarında modifiye RECIST ve EASL kriterleri bağımsız olarak genel sağkalımı öngörmüştür (70, 71). Sistemik tedavilere, TARE tedavisine ve RF (radyofrekans ablasyon) tedavisini değerlendirmede modifiye RECIST kriterleri kullanımı hakkında bilgi sınırlıdır. Ayrıca büyük oranda nekrotik olan tümörlerin değerlendirmesinde ve heterojen dağımlı tümörlerde de değerlendirmesi sınırlıdır.

TARE tedavisi sonrası radyasyon etkisi, tedavi edilen bir segment veya lobda perivasküler bir dağılımda karaciğerin heterojen bir şekilde artması olarak ortaya çıkar. Bu tedavi sonrasında bulgular radyoembolizasyona özgüdür ve tümörün ilerlemesi ile kolayca karışabilir (73, 74). TARE sonrası HCC'yi değerlendirirken tedavi edilen lezyonların azalmasının ve büyüklüğünün patolojik nekroz ile korele olduğunu gösterirken periferik nodüler kontrastlanmanın rezidü tümör ile ilişkili olabileceğini

göstermiştir. Aynı çalışma periferik halka şeklinde kontrastlanmanın nekrozun öngörülmesi için %93 prediktif değer ve özgüllüğe sahip olduğunu ve mutlaka viabl tümör ile ilişkili olmadığını göstermiştir (75). Aynı zamanda nekroz ve boyut kriterleri kullanılarak yaklaşık 30 ve 120. Günlük yanıtlara verilen rapor edilen sürelerde TAREde tümör nekrozu üzerinde gecikmiş etkisi belirtilmelidir (76). Yani işlem sonrası ilk görüntüleme çalışmasını yorumlarken, genellikle işlemden 4 hafta sonra elde edilirken normal tedavi sonrası görünümün (lezyon çevresinde rim tarzında kontrastlanma, T1 görüntülerde hiperintens yada hiperdens kavite yada tedavi edilmiş tümör, heterojen peritümöral kontrastlanma) gibi değişikliklerin rezidüel kontrastlanma yada rekürren tümörden ayırt edilmesi ve bilinmesi önemlidir (77).

2.5.5.2. FDG-PET SPECT

FDG PET, fonksiyonel bir metabolik bir görüntü yöntemidir. Bu yöntemde metabolik aktivitenin ölçülmesi ile tedavi yanıtının değerlendirilerek tümörün viabilitesini göstermede kullanılır. Dokudaki glukoz metabolizması seviyesi objektif olarak ölçülür. Metabolik aktivitedeki bir azalma tümör yanıtına karşılık gelir ve bunun aksine radyoaktif madde uptake'inde yada yeni lezyonların varlığında uptake artışı tümörün progresyonunu gösterir. Bununla birlikte her tümörün FDG aktivitesi tümör diferansiyasyonuna bağlı olarak değişkendir. FDG PET CT ile takip sadece işlem öncesinde FDG de tutulum olan tümörlerde tedavi takibinde yararlıdır (78).

TARE tedavisi sonrasında düşük FDG alımının bazı çalışmalarda tedaviye iyi yanıtı gösterdiği bildirilmekle birlikte FDG PET/BT TARE tedavisi takibinde rutin olarak kullanılamaz. Çünkü BT ve MRG'den pahalıdır (62). Ancak PET/BT'nin rezidüel canlı dokuyu neoplastik ödem, kanama ve fibrosiz gibi bulgulardan ayırmada değerli olduğu da bulunmuştur (62).

2.5.5.3. BT Perfüzyon Çalışması (BT-P)

Zamanla çözülen, tekrarlayan, kontrast madde kullanılarak çekilen Perfüzyon BT (BT-P), doku ve tümör perfüzyonunun objektif ve kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlar.

Perfüzyon, kanın, birim zaman başına bir birim hacimde dokuya taşınması olarak tanımlanmaktadır. Karaciğer BT-P; kontrast madde enjeksiyonundan önce,

sırasında ve sonrasında kısa aralıklarla (genellikle 1.1 4 s) çoklu alımlarla dinamik tarama ile belirlenebilir. Zamanla doku kontrastlanmasının (HU) modifikasyonları, dokunun mikrovasküleritesi ve interstisyel alanı içindeki iyot konsantrasyonundaki değişikliklerle orantılıdır ve bu nedenle BT-P, hem karaciğer hem de fokal lezyonların mikro dolaşımı hakkında bilgi verebilir.

Karaciğer imajlarında, kontrast madde farmakokinetiğinin iki farklı aşaması perfüzyon görüntüleme için temeldir: ilk geçiş (veya saf arteriyel perfüzyon) faz ve gecikmeli (veya interstisyel) faz. Genellikle, yaklaşık 40-60s süren ilk geçiş aşamasında, iyot esas olarak intravasküler alanda bulunur.

Gecikmiş fazda, kontrast madde, damar içi boşluktan kılcal damar duvarından hücre dışı alana geçer. Bu gecikmeli faz, kontrast madde enjeksiyonundan (79) sonra 2 ila 10 dakika sürebilir. Matematiksel bakış açısına göre, elde edilen BT ham verilerinden doku perfüzyonunun ölçülmesi için çeşitli analitik modeller kullanılır:

1) Maksimum eğim modeli en çok karaciğer BT-P'sinde kullanılır; Bu işlem, maksimum arasındaki oran olarak tanımlanır.

Doku kontrastlanma eğrisinin maksimum arteriyel kontrastlanmaya eğimi ve bu nedenle, doku konsantrasyon eğrisinin tepe yüksekliği arteriyel kontrastlanma ile ilişkilendirilir. Bu yaklaşım basittir, arteriyel perfüzyon (AP), portal perfüzyon (PP), total karaciğer perfüzyonu (TLP), hepatik perfüzyon indeksi (HPI) veya tepe noktaya ulaşmasına kadar geçen süre (TTP) gibi ilk parametreden derhal birkaç parametrenin belirlenmesini sağlar (80).

2) Dekonvolüsyon modeli, uyarılmış rezidü fonksiyonu hesaplamak için her görüntü vokselinin zaman-yoğunluk eğrilerinden arteriyel zaman-yoğunluk eğrisini dekonvülse eder. Bu eğri dokudaki kontrast madde konsantrasyonunun, kan akımı sabitken arteriyel konsantrasyonun artışına doğrusal olarak bağlı olduğunu varsayarsak, doğrudan veri girişiyle elde edilen teorik bir doku eğrisidir. Bu modelden çoklu parametrik haritalar elde edilebilir ve her verinin farklı terminolojisi nedeniyle bazı parametreler üretilebilir. Böylece, Kan Akışı (BF), Kan Hacmi (BV), Hepatik arter fraksiyonu (HAF) veya Hepatik Portal İndeks (HPI), Ortalama Transit Süresi (MTT) ve uyarılmış rezidü fonksiyon tepe değerinin Transit süresi olarak (Tmax) elde edilir (80)

Philips (The Netherlands) veya Siemens healthcare (Erlangen, Germany) yazılımları tarafından kullanılan maksimum eğim modelinde perfüzyon, maksimum

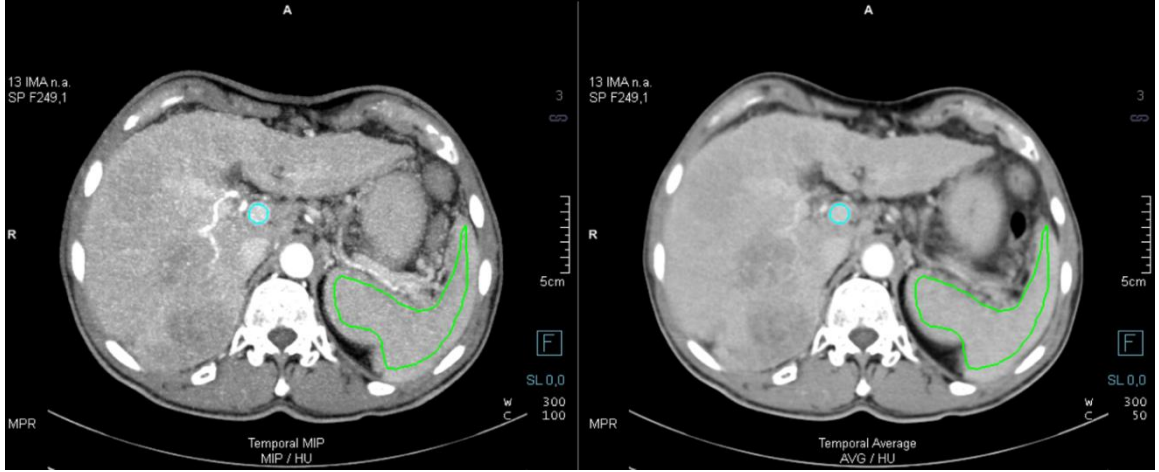
arteriyel kontrastlanmayla ilişkilendirilen doku kontrastlanma eğrisinin maksimum eğimi ve splenik arterin en yükseğe çıkma süresi olarak hesaplanır. Arteriyel fazı portal fazdan ayırmak için splenik peak time kullanılır. Bu yöntem, ilk geçiş değerlendirmesinde arteriyel perfüzyon (ALP), portal perfüzyon (PVP), hepatik perfüzyon indeksi (HPI) sunar, ancak kan hacmi ve geçirgenliği hakkında bilgi sağlayamaz, böylece Patlak analizi birleştirilir. Patlak analizi, intravasküler ve ekstrasvasküler boşlukların (çift bölmeli model) ayrı bölmeler olduğunu, kılcal geçirgenliği tahmin ettiğini, kontrastın intravasküler boşluktan ekstrasvasküler alana geçişini ölçtüğünü ve böylelikle kan hacminin ve geçirgenliğin belirlenmesine izin verdiğini varsaymaktadır (80).

2.5.5.3.1. Perfüzyon BT Veri Toplama ve Yeniden Oluşturma

Standart bir BT-P çekimi için gerekli bazı teknik parametreler vardır. Modern, en az 64 dilimli, perfüzyon analiz yazılımlı BT tarayıcılara ihtiyaç vardır. Geçmişe gelince, teknolojik gelişmeler vücut uzunluğunun 1/8'inin taranmasına ve böylece neredeyse tüm karaciğer uzunluğunun FOV alanına dahil edilmesine izin verir. Çekim sırasında solunumu ve hareket artefaktlarını en aza indirmek için, satürasyon bantları takılır ve hastalara yavaş nefes almaları önerilir. Protokolün seçimi, esas olarak BT tarayıcısının tipine, mevcut kinetik model / yazılım çözümüne, değerlendirilmek istenen istenen füzyon parametrelerine ve dolayısıyla ilk geçiş ve / veya gecikmeli fazın gerekli olması durumunda bağlıdır.

Kontrast madde enjeksiyonunda, doğru perfüzyon ölçümlerini sağlamak için yüksek enjeksiyon akış hızına (4-10 ml / sn) sahip kısa ve iyi tanımlanmış bir bolus (40-70 ml) kontrast madde verilmesi önerilir (81).

Erken evrede, kontrast madde enjeksiyonundan yaklaşık 40-60 saniye sonra, “ilk geçiş dönemi” olarak adlandırılan, enjekte edilen kontrast maddenin büyük kısmı dokuda kalır; bu nedenle, doku hacmi birimindeki kan akımı, birim hacim başına kan hacmi ve hepatik perfüzyon indeksi gibi büyük damarların perfüzyonunu değerlendirebiliriz. Geç fazda, intravasküler boşluk ve ekstrasvasküler boşluk arasında denge meydana geldiğinde, gelişme vasküler geçirgenlik tarafından belirlenir; Böylece geçirgenlik parametreleri elde edilebilir.



Resim 6: İşletim sisteminde BT Perfüzyon Görüntülerinde Karaciğerin Portal ve Arteriyel Beslenmesinin Tespiti

2.5.5.3.2. BT Perfüzyon Verilerinin İşlenmesi

Elde edilen BT görüntü veriler daha sonra görüntü analiz sunucusuna aktarılır ve çeşitli perfüzyonla ilgili parametre haritaları üreten özel görüntü analiz yazılım paketleri kullanılarak analiz edilir. Şu anda, her BT üreticisi farklı kinetik modellere dayalı kendi perfüzyon analiz yazılımını ve dağıtılmış parametre modelinin çift girişli çift bölmeli yaklaşımına dayanan dekonvolüsyon analizi, CT perfüzyon 3.0; GE Healthcare, Milwaukee, WI) ve maksimum eğim modeli (Fonksiyonel Karaciğer perfüzyonu, Philips Intellispace Portal, Best, Hollanda) ve Patlak analiziyle birleştirilmiş çift bölmeli model (Syngo Body Perfusion CT; Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) gibi analiz yöntemlerini sunmaktadır.



Resim 7: Perfüzyon BT değerlendirmesinde vasküler yapıların kontrastlanma eğrileri,

2.5.5.3.3.BT Perfüzyon Çalışmasının Teşhis ve Takipte Rolü

HSK, birkaç anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörün (82) aracılık ettiği kompleks bir arteriyel tümördür. Anjiyojenez işlemi ile karakterize edilir (82). BT perfüzyon çalışmalarında oluşturulan renk haritaları ve kantitatif değerler tümör boyutlarından bağımsız olarak lezyonun arteriyel beslenmesini göstermektedir.

Dinamik BT perfüzyon görüntüleme, morfolojik görüntülemeyi tamamlayan ve antivasküler ajanlarla tedaviden sonra yanıt değerlendirmesinde kullanılabilecek olan tümör neoanjiyogeneziyle ilgili ek veriler sağlayan invaziv olmayan bir tanı tekniği olarak kullanılabilir (80).

Normal karaciğer parankimi çoğunlukla portal damardan venöz kan alır, ancak HSK'lar arteriyel kandan beslenir ve hemen hemen hiç portal beslenmeleri yoktur (83, 84). Bu nedenle perfüzyon BT görüntülerinde arteriyel haritalarda lezyonun beslenmesi ve nekroze alanların varlığını değerlendirmek mümkündür. RF (Radyofrekans ablasyon) ve TACE (Transarteriyel Kemoembolizasyon) tedavilerinden sonra tümör etkinliğini değerlendirmede BT Perfüzyon çalışmaları kullanılmıştır. Bu çalışmalarda PVP değerlerinde anlamlı değişiklikler elde edilmemiş ALP ve HPI değerlerinde düşüş gözlenmektedir (85).

BVD değeri tümörün kan hacmini BFD değeri ise tümörün kan akışını gösteren bir perfüzyon paramtresidir. Daha önce BV, ALP ve HPI değerinin arka plandaki normal karaciğer dokusu ile karşılaştırıldığında HSK'larda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (86-88).

Tüm bu düşünceler, BT-P'nin HSK'nin tanı ve prognozundaki potansiyel rolü ve zorlukları ile ilgili büyük bir ilgiyi vurgulamaktadır. BT-P uygulamalarından biri, karaciğer örnekleme kullanmak yerine tümör mikro damar yoğunluğunu (MVD) değerlendirmek için tümör vaskülaritesinin ölçümü olabilir. HSK'lı hastaların tümöral beslenmesi normal karaciğer dokusundan farklıdır. ALP değerleri artmış ve PVP değerleri HSK'da azalmıştır (80). ALP değeri tümörün arteriyel fazda kontrastlanmasını gösteren bir kantitatif değerdir. TTS lezyonların kontrast madde verilmesinden sonraki dönemde kaçınıcı saniyede kontrastlanmaya başladığını gösteren bir parametredir.

2.5.6. Transarteriyel Radyoembolizasyon Tedavisinin Komplikasyonları

Hedef dışı embolizasyon (gastrointestinal ülserler, pankreatit, kolesistit, vb), radyasyon pnömonisi, radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RBKH) ve safra yoluna ait komplikasyonlar, RE tedavisi sonrası görülen komplikasyonlardır. Ayrıca makroembolik etki nedeni ile embolizasyon sonrası halsizlik, ateş, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve/veya kusma gibi geçici şikayetlerle karakterize postembolizasyon

sendromu (PES) görülebilir (80, 88). PES, RE tedavisine spesifik olmayıp diğer intraarteriyel tedavilerde de görülmektedir (TAKE vb.). Her ne kadar sıklığı TAKE tedavisindeki kadar olmasa da görülme sıklığı %4-17 arasında değişmektedir(10,11,75).

RBKH, RE tedavisinin ciddi komplikasyonudur (89). Y-90 radyoembolizasyon tedavi sonrası RBKH görülme sıklığı %0-4'dir(54,76). RBKH normal karaciğer parankiminin radyasyona maruz kalması sonucu oluşur. RE tedavisine bağlı hepatotoksitede mikrokürelere bağlı embolik (iskemik) etki minimaldir. Klasik olarak tedavi sonrası 90 gün içinde; hızlı kilo alımı, karın çevresinde genişleme, hepatomegali ve karaciğer enzim düzeylerinde-özellikle alkalen fosfataz- artışla birlikte sarılık ve batın içi serbest mayi artışı olur (89, 90).

Tablo 8: Transarteriyel Radyoembolizasyon Komplikasyonları

Hepatik Abse
Radyoembolizasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı
Radyasyon Kaynaklı Kolesistit
Perihepatik koleksiyon
Plevral Efüzyon
Gastrointestinal Komplikasyon
Radyasyon Pnömonisi
Radyasyon Dermatiti

Son yayınlar göstermektedir ki tekrarlayan radyoembolizasyonlar RBKH gelişiminde belirgin risk faktörüdür (91). RBKH'ın gelişimi için bağımsız diğer risk faktörleri; yaş, tedavi öncesi bilirübin değeri, tedavi yaklaşımı (tüm karaciğer veya lobar) ve tedavi edilen toplam hacime uygulanan aktivite miktarı olarak belirtilmiştir (92).

RE tedavisi sonrası görülen muhtemel yan etkilerinden biri de biliyer komplikasyonlardır ve görülme sıklığı %10' dan azdır (93). Biliyer sistemde radyasyona bağlı yaralanma veya mikroembolik etki nedeni ile gelişir. RE sonrası gelişen biliyer komplikasyon oranı ampüller bölgeye yönelik cerrahi girişim uygulanan hastalarda belirgin yüksektir (94). Yine çoklu kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda biliyer komplikasyon sıklığı yüksektir. Siroz peribiliyer kapiller pleksusun

hipertrofisine neden olduğundan, sirozlu hastalarda olmayanlara oranla biliyer sekel görülme sıklığı daha düşüktür (95).

Radyasyona bağlı gelişen kolesistit, sistik artere giden mikroküreler nedeniyle gelişen bir durumdur. Yapılan hayvan çalışmalarında embolik etkiden ziyade radyasyona bağlı geliştiği gösterilmiştir. Mikrokürelerin sistik arter orijinin distalinden enjekte edilmesi veya koil ile embolize edilmesi sıklığını azaltmaktadır (96).

Radyasyon pnömonisi oldukça nadir olup; RE tedavisinde uygulanan radyoaktif maddenin intratümoral arteriyovenöz şantlar ile akciğere ulaşması sonucu gerçekleşir⁶⁵. Eğer enjekte edilen mikrokürelerin %15'inden fazlası şantlar ile akciğere ulaşırsa radyasyon pnömoni riski oldukça artmaktadır (98). Tedaviden bir ay sonra ortaya çıkan kuru öksürük, progresif dispne, restriktif tip solunum bozukluğu şeklinde bulgular görülür ve bazen ölümle sonuçlanabilmektedir. Birçok araştırmacı Tc-99m MAA ile hesaplanan şant oranları ve buna göre ayarlanan doz düzenlemeleri ile bu ciddi komplikasyonun en aza indirilebileceğini bildirmektedir (54). Tek seferde 30 Gy'den fazla veya kümülatif 50 Gy'den fazla akciğer dozlaması rölatif kontraendikasyon olarak dikkate alınmıştır.

RE tedavisi sonrası görülen gastrointestinal komplikasyonlar mikrokürelerin ekstrahepatik dağılımı sonucu gelişmekte olup sıklığı %5' den azdır (99, 100). Bunun en sık nedeni ise hepatik arter kaynaklı ekstrahepatik kollateral oluşumlardır. Bunların çoğu diagnostik DSA sırasında saptanabilmektedir ve saptanmaları halinde proflaktik embolizasyonları önerilmektedir (54). Radyoaktif mikrokürelerin gastrointestinal sisteme ulaşması radyasyon etkisinin yanında embolik etkiyle hipoksiye neden olmakta ve bunların sonucunda mide ve duodenumda perforasyona giden ciddi ülserler izlenebilmektedir (54). Y-90'a bağlı ülserler medikal tedaviyle düzelmeyebilmekte ve hatta bazı olgularda cerrahi tedaviye gerek duyulabilmektedir (54).

Akut pankreatit, RE tedavisinin potansiyel ancak oldukça nadir bir komplikasyonudur (97). Mikrokürelerin pankreası besleyen artere gitmesi sonucu gelişebilmektedir. Bu durum medikal tedavi ile düzelebilen şiddetli ağrıya neden olup, hastaların hastanede kalış süresini arttırmakta ancak çoğunluk ile ciddi bir soruna neden olmamaktadır (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Bilgileri

Bu çalışmamızda Temmuz 2018 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında üniversitemiz hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'na hepatoselüler karsinom (HCC) ön tanısı ile başvuran ve radyoembolizasyon tedavisi için tarafımıza yönlendirilerek değerlendirilen olgulardan, tedaviye uygun olup tedaviyi kabul eden 54 hastaya radyoembolizasyon işlemi yapılmıştır.

Bu 54 hastadan 47 tanesi erkek (%87'si), 7 (%13'ü) tanesi kadın idi. Yaş aralıkları 32-84 arasında değişmekte ve ortalama yaş $59 \pm 11,53$ olarak bulundu. Hastaların hepsinde HCC tanısı patolojik olarak doğrulandı. Hastalara TARE tedavisi; Medikal Onkoloji, Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, Nükleer Tıp ve Girişimsel Radyoloji bölümlerinin ortak kararıyla uygulandı.

Hastaların etyolojik nedenleri araştırıldığında 31 hastada (%57,4'ünde) Hepatit B antijeni pozitif, 1 hastada (%1,9'unda) HCV genotip 1 b pozitifliği ve 3 hastada (%5,6'sında) Hepatit B antijeni ve HDV antijeni pozitifliği mevcuttur.

Hastaların ortalama tümör boyutları 1,7 cm-20 cm arasında $8,23 \pm 4,14$ cm olarak bulundu. Hastaların 15 tanesinde (%27,8'inde) 1 tümör, 16 tanesinde (%29,6'sında) 2 tümör, 5 tanesinde (%9,3'ünde) 3 tümör ve 18 tanesinde (%33,3'ünde) tümör sayısı 3 den fazlaydı.

Hastaların 11 tanesinde (%20,4'ünde) lokal metastaz, 4 tanesinde (%7,4'ünde) lenfadenopati mevcuttu. Lokal metastaz olan hastaların 10 tanesinde hepatik ven invazyonu ve 1 tanesinde intrahepatik vena cava inferior segmentine invazyon vardı.

Hastaların 10 tanesinde (%18,5'inde) sağ portal ven, 6 tanesinde (%11,1'inde) sol portal ven, 4 tanesinde (%7,4) sağ portal ven anterior dalı, 5 tanesinde (%9,3'ünde) sağ portal ven posterior dalı ve 5 tanesinde (%9,3'ünde) ana portal ven tümör trombüsü ile invazeydi.

Tablo 9: Hastaların Genel Özellikleri

Cinsiyet	
Kadın	7 (%13)
Erkek	47 (%87)
Yaş (Ortalama)	59.51±11,53 (32-84)
Lezyon Sayısı	
1	15 (%27,8)
2	16 (%29,6)
3	5 (%9,3)
>3	18 (%33,3)
Portal Ven Trombüsü Varlığı	
Ana Portal Ven	5 (%9,3)
Sol Portal Ven	6 (%11,1)
Sağ Portal Ven	10 (%18,5)
Sağ Portal Ven Anterior Dalı	4 (%7,4)
Sağ Portal Ven Posterior Dalı	5 (%9,3)
Yok	24 (%44,4)
Metastaz	
Hepatik Ven İnvasyonu	10 (%18,5)
Vena Cava Inferior İnvasyonu	1 (%1,9)
Lenfadenopati	4 (%7,4)

3.2. İşlem Öncesi Ve Sonrası Değerlendirme

3.2.1. Görüntüleme

İşlem öncesinde karaciğerdeki lezyonların boyutlarını, yerleşimini, sayısını, lokal yayılımını saptamak ve karaciğer dışı metastazları belirlemek için bütün hastalar; dinamik karaciğer BT ve toraks BT ile değerlendirildi. Her hastaya işlem öncesinde, işlem sonrası 1. Ayda ve 3. Ayda BT perfüzyon çekimi yapıldı. Daha sonra hem normal karaciğer dokusundan hem de lezyondan alınan ROI'ler ile kantitatif veriler elde edildi. ROI lezyonların nekroz alanı dahil tüm sınırlarını kapsayacak şekilde serbest elle çizilerek alındı. Tedavi sonrası değerlendirmelerde de lezyonun tüm sınırları nekroz alanları dahil çizildi. Boyut azalması gözlenen lezyonlarda yeni sınırlar dikkate alındı.

Perfüzyon BT'de; blood flow (BF; mL/100mL/min); blood volume (BV; mL/100 mL); arterial liver perfusion (ALP; mL/100mL/min), portal liver perfusion (PVP; mL/100mL/min), hepatic perfusion Index (HPI; % ; $HPI = ALP / [ALP + PVP]$) ve time to start (TTS; sec) parametreleri kullanıldı.

3.2.2. Laboratuvar

Biyokimyasal değerlendirmede her hastada; transaminazlar (AST, ALT), total bilirubin, direkt bilirubin, GGT, ALP, albümin, kreatinin, Na, PLT sayısı, INR değer ve tümör marker'ı olan AFP çalışıldı. Ayrıca her hastaya ilk başvurusunda HBsAG, Anti HCV ve Anti HIV antikorları bakıldı.

3.2.3. Anjiyografik Değerlendirme ve Profilaktik Embolizasyon

İşlem yapılacak tüm hastalar işlemten önce en az 8 saat aç bırakıldı. Hastalara gerekli bilgi işlem öncesi verildi, oluşabilecek tüm komplikasyonlar anlatılarak onamları alındı. Biyokimyasal değerleri gözden geçirildi ve işlem yapılmak üzere C kollu 3D anjiyografi yapma özelliği bulunan anjiyografi cihazıyla (Siemens) işleme başlandı.

Anjiyografi işlemi için sağ yada sol femoral arterden tek duvar tekniği ile giriş yapıldı. Giriş yerine 5F intraducer sheat (kılıf) yerleştirildi. 5F pigtail standart anjiyografi katateri 0,035'' hidrofilik tel kılavuzluğunda T11-T12 vertebral düzeyinde iletildi. Kılavuz tel çıkarılarak havası alınmış dinamik pompa enjektörü ile 300 mg/100ml konsantrasyonda non iyonik kontrast madde 10 cc/sn hızında toplam 25 cc olmak üzere enjekte edildi. Aortogram elde edildi. Çölyak trunkus ve superior mezenterik arter (SMA) çıkışları değerlendirildi. Pigtail kateter çıkarıldı. Çıkışların yapısına göre C2 Kobra veya S2 Simons kateterleri ile öncelikle SMA orifisi değerlendirilerek aksesuar/replase hepatik arter varyasyonları 3 cc/sn hızında 30 cc kontrast madde enjeksiyonu ile değerlendirildi. Bu safhada geç faz görüntüler ve portal ven doluşu değerlendirildi. Daha sonra SMA'dan çıkılarak Çölyak trunkus 3-4 cc/sn hızında kontrast madde verilerek görüntüledi. Alınan görüntüler üzerinden vasküler anatomi, varyasyonlar değerlendirildi. Daha sonra hidrofilik klavuz tel yardımı ile kateter ucu ana hepatik artere yerleştirildi. Bu düzeyde 3 cc/sn hızında kontrast madde enjeksiyonu ile hepatik arteriogramlar elde edildi. Daha sonra hepatik arter kalibrasyonuna göre 2,7 veya 2,2'lik mikrokaterler 0,0018 lik double angle yada düz uçlu mikroteller ile kataterize edildi. Her iki hepatik arter 10-12 cc'lik kontrast madde ile gönderildi. Tümör vaskülarizasyonu, ana besleyici arterin yapısı, kollaterallerin ve şantların varlığı değerlendirildi. Reflü riski olan arterler mikrokaterler vasıtası ile elle yada elektrikle ayrılabilir koiller yada embolizan ajanlar (lipiodol, gelfoam) kullanılarak embolize

edildi. Oklüzyon yapılan yerler tekrar görüntülenerek değerlendirildi. Daha sonra tedavi planlanan alana mikrokater yerleştirilerek MAA enjeksiyonu için kontrol görüntüleme yapıldı. Enjeksiyon yapılacak bölgenin çapına göre 2-6 mCi Tc-99 MAA bolus olarak enjekte edildi ve arkasından 10 cc salin ile yıkandı. Mikrokater 4F lik kateterin içerisine alındı ve her iki kateter birden çekilerek çıkarıldı. Giriş kılıfı arterden çıkarıldı. Kanama kontrolü yapıldı. Hastalar 1 saat içerisinde SPECT görüntülemenin alınması için Nükleer Tıp Anabilim Dalına gönderildi.

3.2.4. Nükleer Tıp Değerlendirmesi Ve Doz Hesabı

Olguların öncelikle İnönü Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim dalı tarafından işlem sonrası 1 saat içerisinde multiplanar SPECT taramaları yapıldı. Daha sonra hastaların akciğer şant oranları, ekstrahepatik dağılım olup olmadığı ve tümörün tutulum oranı değerlendirildi.

Vücut yüzey alanı modeli ile doz hesabı yapıldı.

3.2.5. Y90 Mikroküre verilmesi

Uygulama işlemi standart anjiyografi hazırlıkları tamamlandıktan 8 saat sonra yapıldı. Hastalara anjiyografi ünitesinde işlemde hemen önce 100 cc salin içerisinde proton pompa inhibitörü ve 8 mg/gün olacak şekilde steroid ve analjezik madde eklenerek 20 G damar kanülünden iv olarak verildi. Daha sonra anjiyografik değerlendirmede anlatılan işlemler yapılarak belirlenen besleyici arter kateterize edildi. Profilaktik embolize edilmiş vasküler yapı varsa kontrast madde ile oklüzyon durumu değerlendirildi. Mikro kateter ile Tc-99mMAA enjeksiyonu yapılan alana ulaşıncaya kateter 10 cc salin ile yıkanarak Y90 sistemin sterilize ucunun havası boşaltılarak bu uca bağlandı. Mikroküre enjeksiyonu düşük hızda düşük basınçla, gerçekleştirilerek sistemin kontrast madde bağlantısından 1 cc 300 mg/100 ml'lik kontrast madde ile akım kontrol edildi. Reflü varlığı araştırıldı. Enjeksiyon bitiminde mikrokater etrafa sıçraması önlenerek çıkarıldı. Hastalarda manuel hemostaz sağlandı ve ekstrahepatik aktiviteyi değerlendirmek için hastalarımıza bir saat içerisinde Bremsstrahlung görüntüleme yapıldı. Hastanede bir gecelik gözlem sonrası hastalarımız taburcu edildi.

3.2.6. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 22 programı kullanılmıştır. Wilcoxon testi, paired t testi, student t testi, Kruskal Wallis testi, Friedman testi, One Way Anova testi, ROC analizi, Spearman korelasyon testi, pearson korelasyon testi kullanılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Tedavi uygulanan 54 olgunun 39 tanesinin (%72,2'sinin) vasküler anatomisi Michels Tip I' di. 5 tanesinde (%9,3'ünde) tip II, 8 tanesinde (%14,8'inde) Tip III, 1 tanesinde (%1,9'unda) Tip IV ve 1 tanesinde (%1,9'unda) Tip V olarak görüntülendi.

Hastaların 14'ünde (%25,9'unda) embolizasyon yapılmış olup 9 tanesinde (%16,7'sinde) Sağ phrenik arter embolizasyonu ve 5 tanesinde (% 9,2'sinde) sağ gastroduedonal arter embolizasyonu işlem öncesinde gerçekleştirildi.

Yapılan Tc-99m MAA taraması sonucunda olguların 44 tanesinde (%88'inde) AC şant oranı %10'un,5 tanesinde (%8'inde) %10'un, 1 tanesinde (%4'ünde) %20 'nin üstünde hesaplandı. %20'nin üzerinde hesaplanan hastalarda verilen doz oranı azaltıldı. Embolizasyon yapılan olgularda işlem öncesinde Y90 uygulanmadan önce embolize edilen dallar kateterize edilerek kontrol edildi.

Tablo 10: Hastaların Tedavilerine ve Anjiyografi Görüntülerine Ait Özellikler

Hastalara Uygulanan Tedavi Total Doz (Ort) Günlük Aktivite Dozu	131,01±18,64 5,60±2,76
Hastaların Akciğer Şant Oranları <%10 %10-20 >%20	44 (%88) 5 (%8)
Tedavi Uygulama Yerleri Trunkal Sağ Hepatik Arter Sol Hepatik Arter Segmentektomi (8) Segmentektomi (6) Sağ Hepatik Ve Sol Hepatik Arter	10 (%18,5) 26 (%48,1) 7 (%13) 4 (%7,4) 3 (%5,6) 4 (%7,4)
Hastaların Arteriyel Varyasyonları Normal Michels II Michels III Michels IV Michels V	39 (%72,2) 5 (%9,3) 8 (%14,8) 1 (%1,9) 1 (%1,9)
Hastalara İşlem Sırasında Yapılan Embolizasyonlar Sağ Phrenik Arter Sağ Gastroduedonal Arter Yok	9 (%16,7) 5 (%9,3) 40 (%74,1)

Yapılan enjeksiyonlarda tüm hastalarda TherasSpheres mikroküre kullanıldı. Hastalara uygulanan total tedavi dozları 90-150 Gy arasında olup ortalama değerleri

131,01±18,64 olarak ölçülmüştür. Hastaların günlük aktivite dozu 3- 11 GBq arasında bulunmuş olup ortalama değeri 5,6±2,76 olarak ölçülmüştür.

Y-90 enjeksiyonu 26 hastada (%48,1'inde) sağ hepatik arterden, 7 hastada (%13'ünde) sol hepatik arterden, 4 hastada (7,4'ünde) segment 8 arterinden, 3 hastada (%5,6'sında) segment 6-7'den, 4 hastada (%7,4'ünde) ayrı ayrı sağ ve sol hepatik arterden, 10 tanesinde (%18,5'inde) trunkal olarak yapıldı.

İşlem sonrası ilk 24 saat içerisinde 14 hastada hafif epigastrik ağrı ve bulantı izlenmekteydi. 12 olguda şikayetler 24 saat içerisinde düzelmekteyken 2 olguda 3 gün boyunca devam etti.

Tedavi yanıtı değerlendirmesinde mRECIST kriterleri kullanıldı. Dinamik trifazik MDBT kullanılarak tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 1. Ve 3. Ayda kontrastlanan alanların maksimum çapı ölçüldü. Yeni lezyon taraması yapıldı. Olası lokal nüksler araştırıldı. Kontrastlı Toraks BT ile akciğer metastazı taraması yapıldı. Ayrıca her hastaya işlem öncesinde ve işlem sonrasında 1. Ayda ve 3. Ayda Perfüzyon BT çekimi yapıldı. BT Perfüzyon görüntüleri iş istasyonunda işlendi. BT perfüzyon haritalarında lezyonun tamamı serbest elle çizilen ROI (region of interest)' ye dahil edildi. BV, BF, TTS, ALP, PVP, HPI değerleri kantitatif olarak hesaplandı. İşlem sonrası yapılan ölçümlerde tedaviye sekonder nekroz gelişen alanlar da ROI'ye dahil edildi. Boyutu azalarak tedaviye kısmi yanıt veren olgularda lezyonun maximum boyutuna göre ROI değerlendirmesi yapıldı.

Karaciğerde hedeflenen lezyonlarda mRECIST kriterlerine göre 30 olguda (%55,6'sında) stabil hastalık, 9 olguda (%16,7'sinde) parsiyel yanıt, 15 olguda (%27,8'inde) progresyon mevcuttu.

Porgresyon izlenen hastaların 3 tanesinde (%5,6'sında) AC metastazı, 3 tanesinde (%5,6'sında) lokal invazyon ve 1 hastada (%1,9'unda) yeni karaciğer lezyonu mevcuttu.

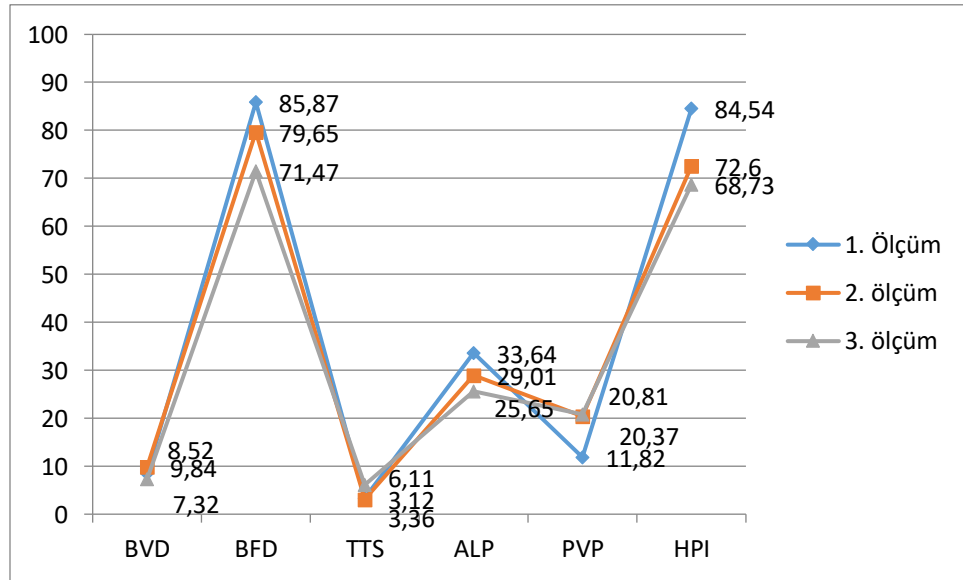
Tablo 11: Hastaların tedavi yanıtına göre KC enzim değerleri

		Stabil	Parsiyel	Progresyon	P
İşlem Öncesi	T. Bilirubin	1,32±0,79	1,09±0,73	1,32±0,49	0.675
3. ay kontrol	T. Bilirubin	1,84±1,67	1,46±1,09	3,48±4,14	0.238
İşlem Öncesi	D. Bilirubin	0,56±0,34	0,59±0,43	0,65±0,22	0.435
3. ay kontrol	D. Bilirubin	0,91±0,90	0,72±0,57	2,25±2,67	0.052
İşlem Öncesi	Albümin	3,30±0,54	3,48±0,44	3,12±0,53	0.249
3. ay kontrol	Albümin	2,93±0,59	3,03±0,75	2,59±0,72	0.195
İşlem Öncesi	AST	56,63±34,78	49,66±23,95	67,93±39,26	0.358
3. ay kontrol	AST	68,20±58,48	41,00±19,13	75,93±53,19	0.103
İşlem Öncesi	ALT	50,80±51,49	34,55±19,29	41,86±22,51	0.607
3. ay kontrol	ALT	50,96±55,74	27,00±5,59	35,73±24,81	0.491
İşlem Öncesi	GGT	172,66±232,46	147,55±81,79	200,86±126,84	0.180
3. ay kontrol	GGT	150,46±135,49	121,66±83,96	211,53±175,65	0.208
İşlem Öncesi	ALP	161,46±142,21	144,33±118,59	257,26±218,37	0.071
3. ay kontrol	ALP	168,00±89,63	174,22±111,63	219,66±130,70	0.339
İşlem Öncesi	AFP 1	1305,53±2310,16	2073,40±3003,18	10121,21±27478,57	0.279
3. ay kontrol	AFP 2	506,37±1133,91	920,77±1313,00	18584,78±50662,78	0.010

Hastaların mRECIST kriterlerine göre tedavi yanıt değerlendirmesi yapıldıktan sonra tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. Ay kontrollerindeki biyokimya değerleri karşılaştırıldı. Yapılan analiz testinde biyokimya değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değer bulunamadı. AFP değerleri karşılaştırıldığında ise parsiyel yanıt gelişen hastalarda AFP deki düşüş belirgin, stabil hastalıkta orta düzeyde değerlendirilmiş olup progresif hastalıkta AFP değerlerinde artış izlenmektedir ($p<0.01$).

Tablo 12. Hastaların geliş, işlem sonrası 1.ay ve 3.ay perfüzyon değerleri (1. İşlem Öncesi, 2. İşlem Sonrası 1. Ay 3. İşlem Sonrası 3. Ay)

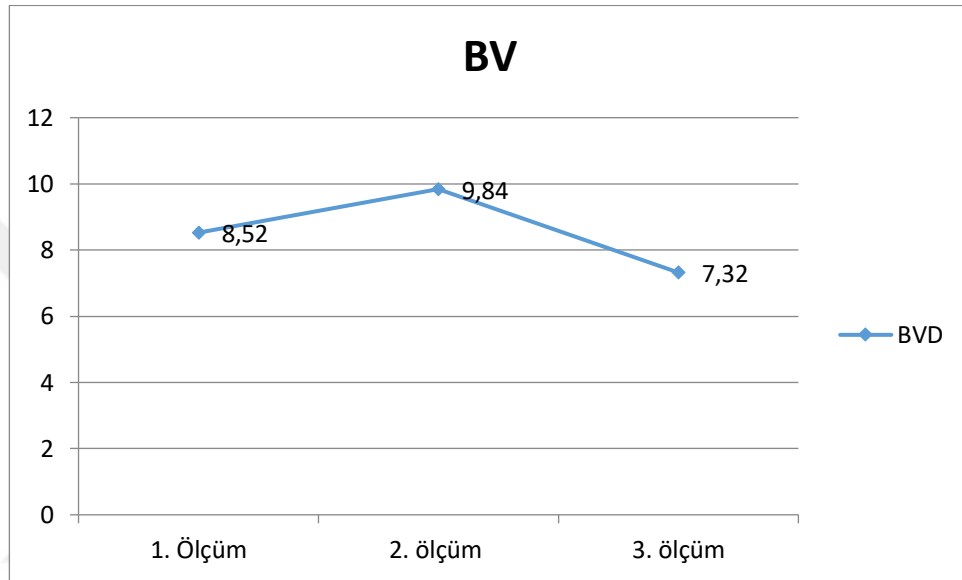
	Minimum	Maximum	X	S.S.	p
BV 1	2,27	43,26	8,52	5,69	
BV2	0,00	95,70	9,84	13,39	0.001
BV3	0,98	57,74	7,32	7,81	
BF1	3,65	180,93	85,87	36,65	
BF2	3,41	154,17	79,65	34,75	0.001
BF3	5,60	235,28	71,47	40,35	
TTS1	0,60	11,69	3,36	2,35	
TTS2	0,62	7,88	3,12	1,60	0.001
TTS3	0,00	38,00	6,11	5,62	
ALP1	4,23	66,32	33,64	16,03	
ALP2	6,25	65,62	29,01	15,31	0.037
ALP3	1,68	62,53	25,65	12,37	
PVP1	0,00	37,09	11,82	10,09	
PVP2	1,06	74,36	20,37	16,06	<0.001
PVP3	4,45	74,36	20,81	13,44	
HPI1	53,48	100,00	84,54	11,79	
HPI2	29,58	97,05	72,60	15,23	<0.001
HPI3	25,01	97,21	68,73	15,79	



Grafik 1. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay değerleri

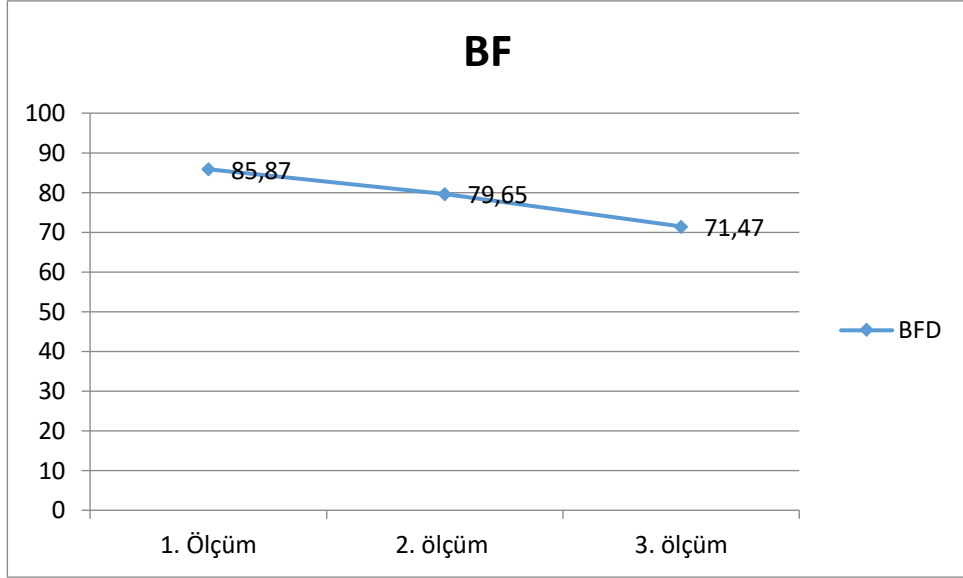
Tedavi yanıtı göz önünde bulundurulmaksızın hastaların işlem öncesi, işlem sonrası 1. Ay ve 3. Aydaki perfüzyon değerlerinden BV, BF,TTS,ALP,PVP ve HPI değerleri için post hoc analizi yapıldı.

BV değerleri post hoc ile analiz edildiğinde işlemden sonraki 3. Ay değerleri işlem öncesine ve işlemden sonraki 1. Ay değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır ($p=0.003/p=0.006$).



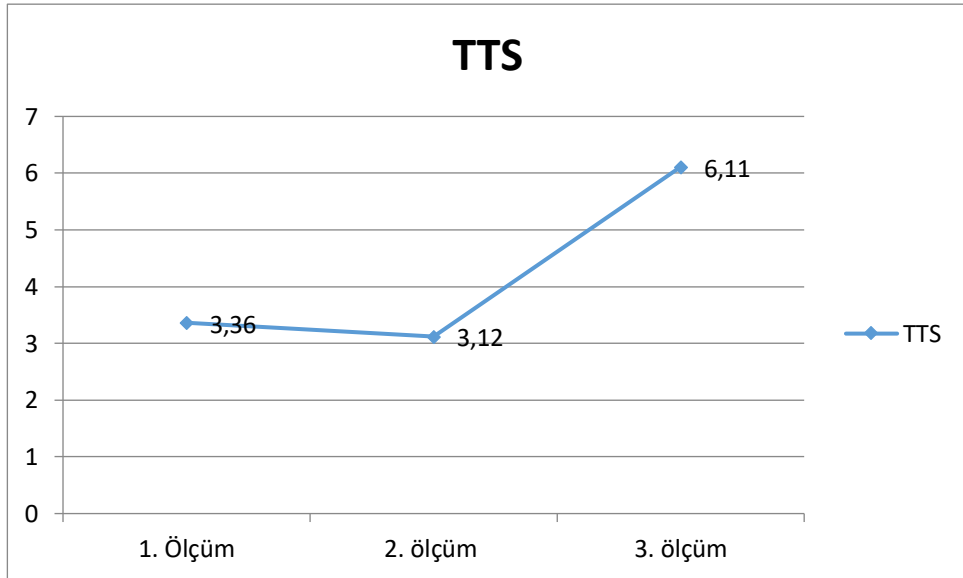
Grafik 2. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay BV değerleri

BF değerleri post hoc ile analiz edildiğinde işlemden sonraki 1. ay değerlerinde anlamlı düşüş izlenmedi. Ancak işlemden sonraki 3. ayda işlem öncesine ve işlemden sonraki 1. ay değerlerine göre anlamlı azalma izlenmektedir ($p=0.001/p=0.016$).



Grafik 3. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay BF değerleri

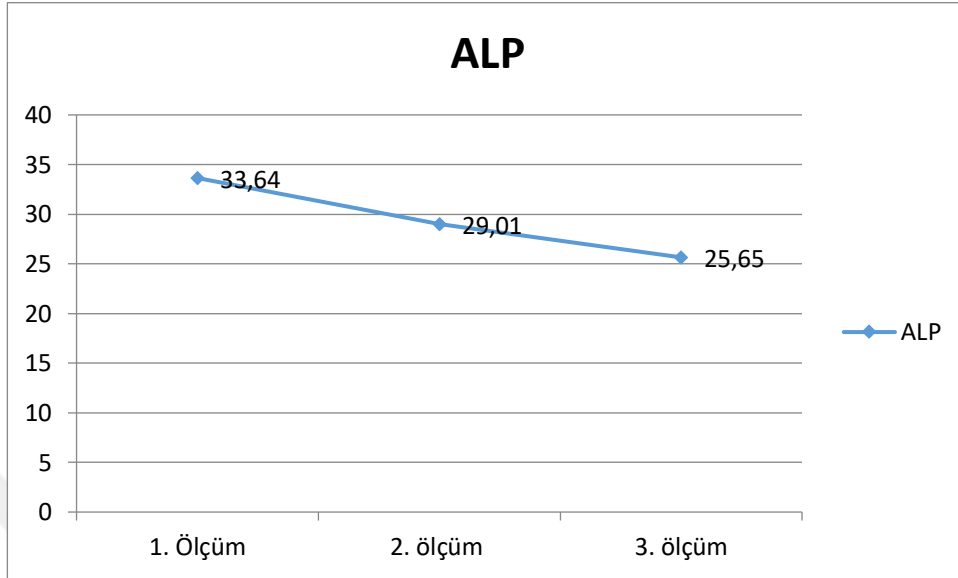
TTS değerleri post hoc ile analiz edildiğinde işlemden sonraki 1. Ayda işlem öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik yoktu. Fakat işlem öncesi ile 3. Ay değerleri ve işlem sonrası 1. Ay ile 3. Ay değerleri analiz edildiğinde TTS'de anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,001$, $p<0,016$).



Grafik 4. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay TTS değerleri

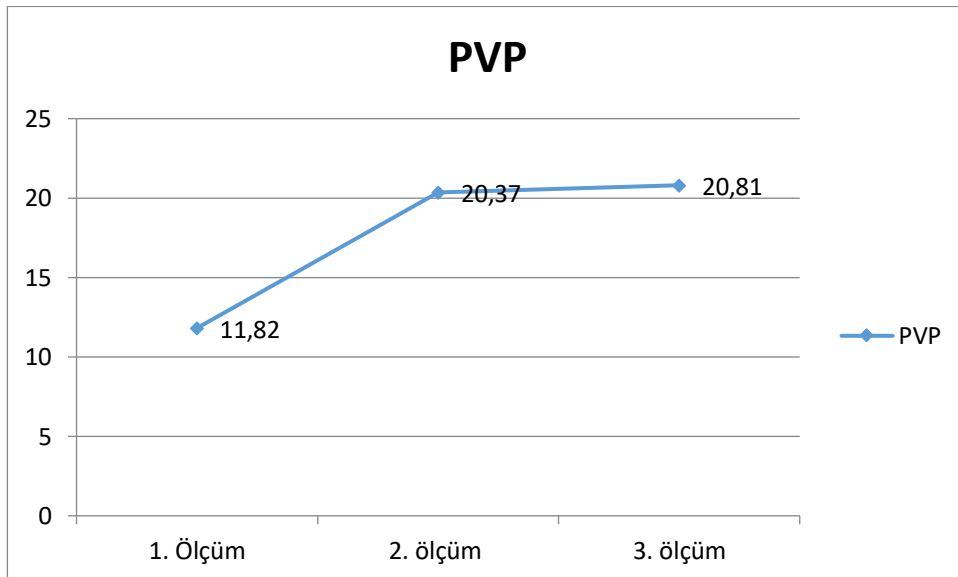
ALP değeri post hoc analizlere bakıldığında farkın 1.-3. ($p=0.032$) ölçümler arasındaki farktan kaynaklandığı, ALP değerleri post hoc; işlem sonrası 1. Ayda anlamlı

olarak değışmedi. Fakat işlemden sonraki 3. Ay değerlerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,032$).



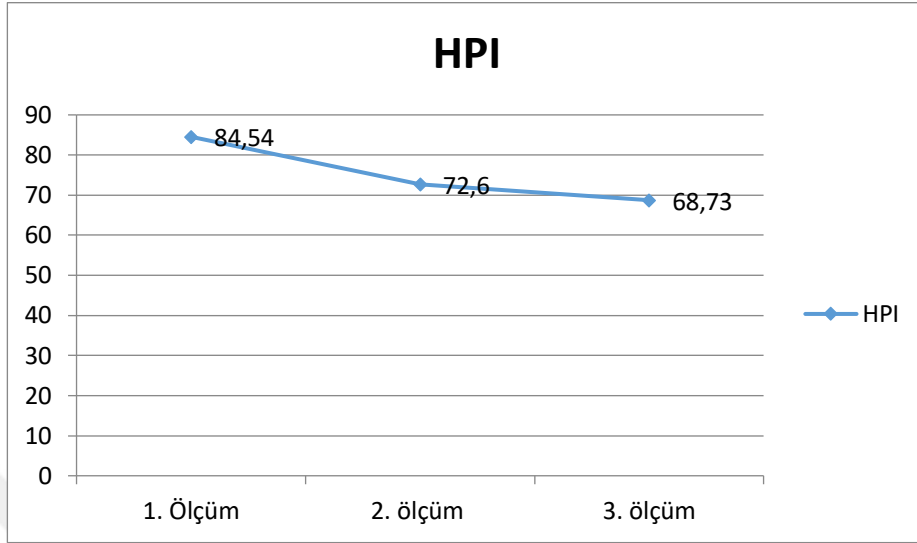
Grafik 5. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay ALP değerleri

PVP değerleri post hoca ile analiz edildiğinde özellikle işlemden sonraki 1. Ay değerlerinde anlamlı artış izlenmektedir. İşlem sonrası 3. Aydaki artış işlem öncesine göre anlamlyken 1. Ay kontrolleri ile arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0.006$, $p=0.001$).



Grafik 6. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay PVP değerleri

HPI deęerleri post hoc analizlere analiz edildięinde iřlemiden sonraki 1. Ay kontrolünde ve 3. Ay kontrollerinde HPI da anlamlı dūřuř izlenmektedir ($p<0.001$).



Grafik 7. Hastaların geliş, 1.ay ve 3.ay HPI değerleri

Tablo 13. Hastaların tedavi yanıtına göre perfüzyon değerleri

	Stabil	Parsiyel	Progresyon	p
BV1	9,12±7,25	6,84±3,11	8,34±2,40	0.468
BV2	11,50±17,62	5,88±2,66	8,89±3,83	0.148
BV3	7,43±10,10	5,90±3,04	7,95±3,52	0.169
BF1	81,92±41,69	84,18±33,64	94,78±26,82	0.490
BF2	74,61±33,52	65,10±30,92	98,46±33,58	0.025
BF3	64,88±39,19	61,10±34,72	90,87±41,57	0.094
TTS1	3,36±2,41	4,19±2,35	2,86±2,25	0.215
TTS2	3,23±1,47	3,98±2,29	2,37±1,10	0.125
TTS3	6,64±3,31	8,78±11,35	3,44±3,22	0.019
ALP1	32,43±16,36	33,46±17,24	36,18±15,42	0.800
ALP2	27,18±13,58	27,88±13,81	33,37±19,17	0.436
ALP3	24,35±8,18	20,73±13,75	31,20±16,76	0.161
PVP1	10,73±8,30	19,72±13,51	9,26±9,43	0.030
PVP2	20,88±14,84	25,32±13,56	16,38±19,55	0.072
PVP3	20,19±9,30	28,45±16,35	17,46±17,38	0.096
HPI1	83,98±12,25	80,37±13,12	88,18±9,53	0.359
HPI2	72,17±13,90	65,57±17,65	77,70±15,48	0,165
HPI3	66,27±12,84	60,62±19,96	78,52±14,73	0.012

Post hoc testler ile perfüzyon değerlerinin işlem öncesi, 1. Ay ve 3. Aydaki değerleri ile hastaların mRECIST kriterleri ile belirlenen tedavi yanıtı arasında analizler yapıldı.

İşlem sonrası 1. ay BFD değerleri tedaviye parsiyel yanıt veren hastalarda stabil yanıt görülen hastalarda daha düşük, progresyon gösteren hastalarda ise daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,025$).

Yine aynı testte işlem öncesindeki PVP değerleri tedaviye parsiyel yanıt veren hastalarda stabil yanıt alınan hastalara göre yüksek, tedavi sonrası progresyon gözlenen hastalarda ise daha düşüktür ($p<0,03$).

Tedavi sonrası 3. ay HPI değerleri parsiyel yanıt gelişen hastalarda en düşük, progresyon gösteren hastalarda ise en yüksek bulunmuştur ($p<0,012$).

TTS 3. ay değerleri karşılaştırıldığında; tedaviye parsiyel yanıt gösteren hastalarda en yüksek, progresyon gösteren hastalarda ise en düşük bulunmuştur. ($p<0,015$)

Tümör boyutu ile erken dönem perfüzyon yanıtları karşılaştırıldığında perfüzyon değerlerinde; büyük boyutlu tümörlerde ALP değerleri anlamlı olarak fazla ($p<0,033$), PVP değerleri ise anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,026$).

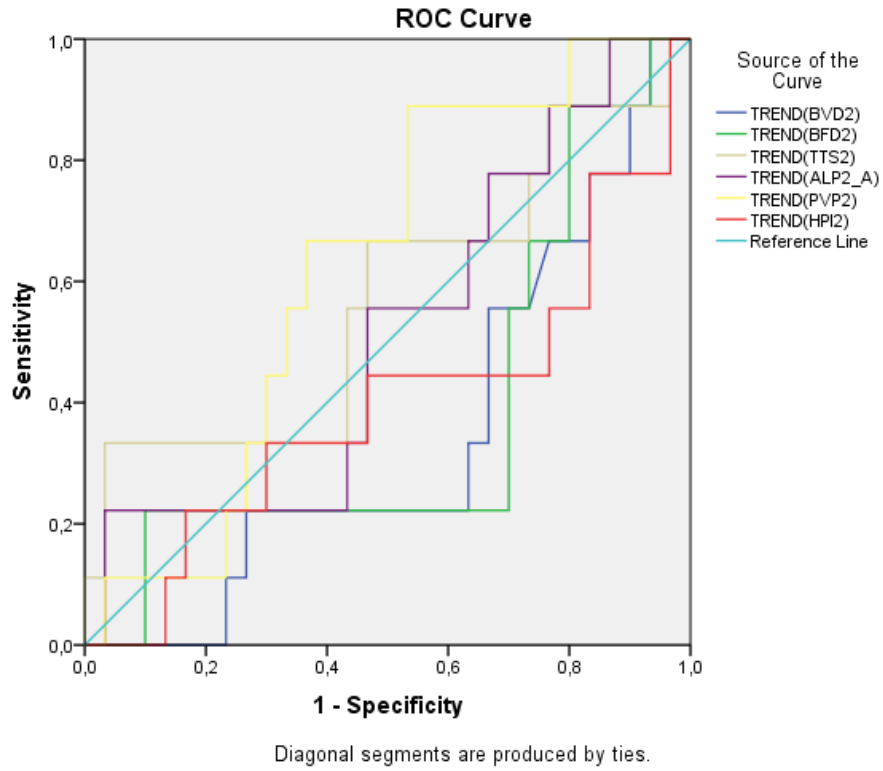
Tablo 14. Tümör boyutu ve işlem sonrası 1.ay perfüzyon değerleri arasındaki korelasyon

	r	p
Tümör boyutu-BV	-0,083	0,551
Tümör boyutu -BF	0,161	0,244
Tümör boyutu -TTS	-0,148	0,287
Tümör boyutu -ALP	0,291	0,033
Tümör boyutu -PVP	-0,304	0,026
Tümör boyutu -HPI	0,165	0,232

Hastaların 1. ay erken dönem perfüzyon değerleri ROC analizi ile hastaların tedavi yanıtına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir değer bulunamadı.

Tablo 15. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların ROC analizi

Değişkenler	Alan	p	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır
BV	0,346	0,167	0,152	0,540
BF	0,381	0,286	0,162	0,601
TTS	0,570	0,527	0,334	0,807
ALP	0,515	0,894	0,300	0,730
PVP	0,622	0,271	0,435	0,809
HPI	0,396	0,351	0,167	0,626

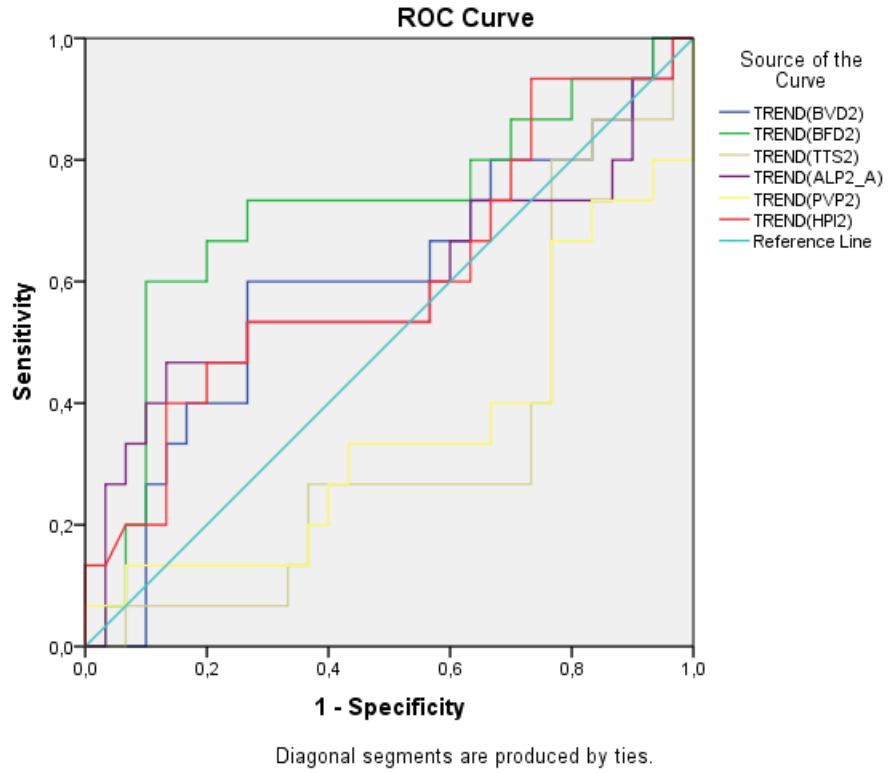


Grafik 8. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları

Tablo 16. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların 1. Ay için ROC analizi

Değişkenler	Alan	p	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır
BV	0,598	0,289	0,413	0,782
BF	0,713	0,021	0,538	0,889
TTS	0,336	0,075	0,166	0,505
ALP	0,591	0,324	0,392	0,791
PVP	0,349	0,102	0,167	0,531
HPI	0,606	0,253	0,420	0,791

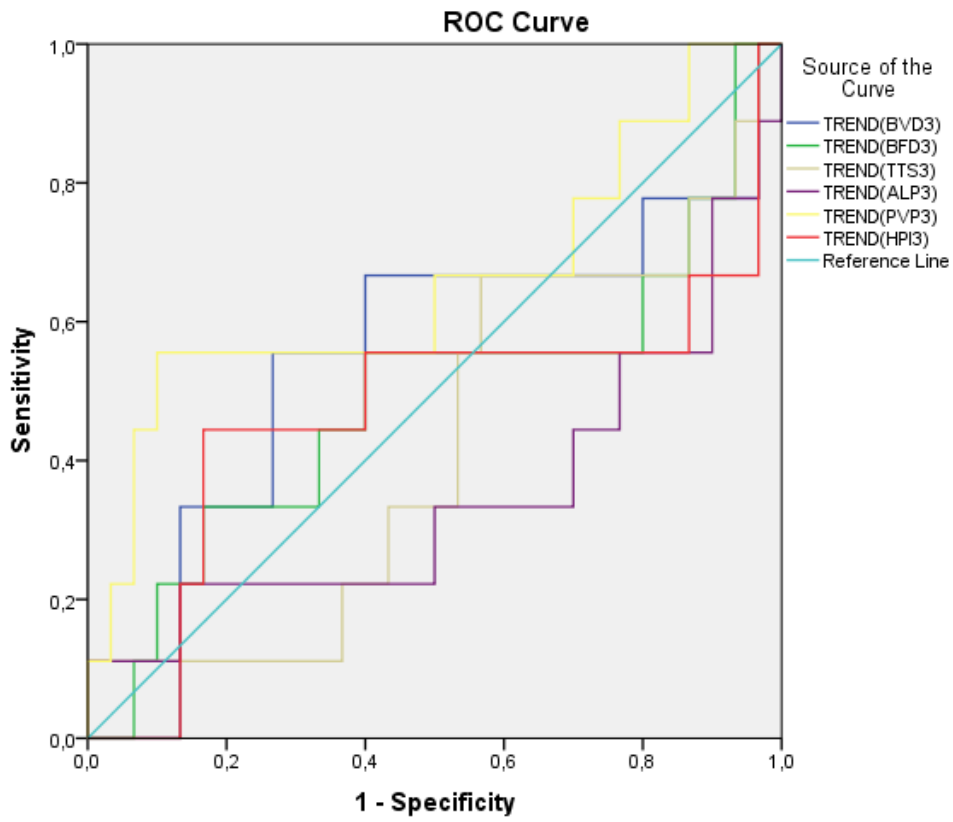
Eğri altındaki alanların anlamlı olmadığı görülmüştür.



Grafik 9. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları

Tablo 17. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların 3. ay için ROC analizi

Değişkenler	Alan	p	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır
BV3	0,548	0,665	0,307	0,790
BF3	0,489	0,920	0,244	0,734
TTS3	0,422	0,484	0,203	0,642
ALP3	0,348	0,172	0,109	0,588
PVP3	0,656	0,162	0,420	0,891
HPI3	0,470	0,790	0,210	0,731



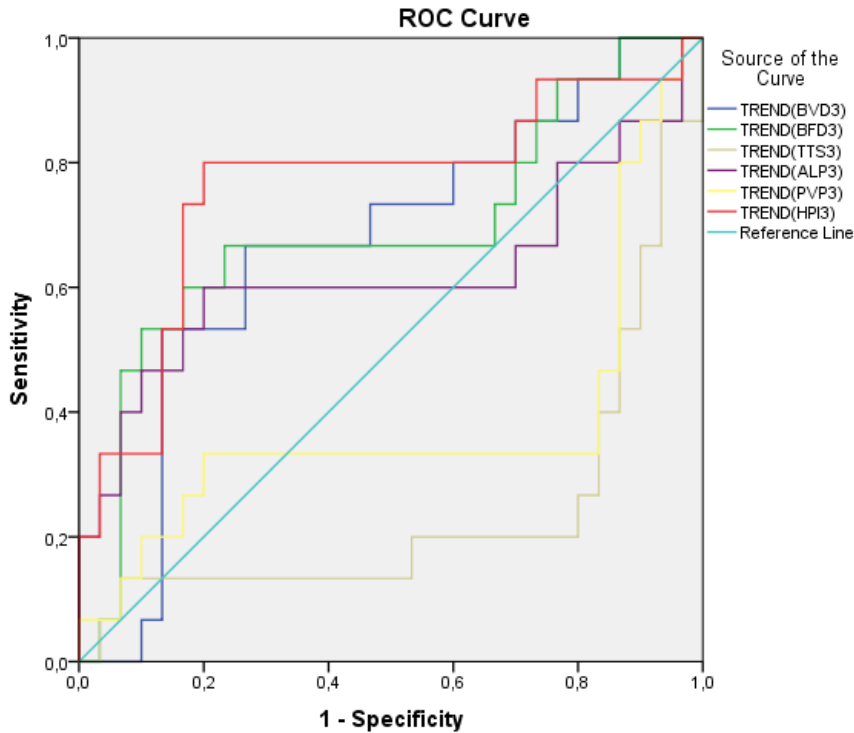
Grafik 10. Stabil ve parsiyel tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları

Tablo 18. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların 3. ay için ROC analizi

Değişkenler	Alan	p	95% CI	
			Alt sınır	Üst sınır
BV	0,667	0,071	0,494	0,839
BF	0,689	0,041	0,508	0,869
TTS	0,762	0,004	0,592	0,932
ALP	0,622	0,185	0,417	0,828
PVP	0,378	0,185	0,174	0,582
HPI	0,762	0,004	0,596	0,929

Tedaviye stabil yanıt gözlenen hastalar ile parsiyel yanıt veren hastaların perfüzyon değerleri ROC ile analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değer bulunamadı.

Tedaviye stabil yanıt veren hastalar ile Progresif yanıt veren hastaların perfüzyon değerlerinin istatistiksel analizinde BFD değerinde ($p<0,041$)ve HPI değerinde ($p<0,004$) artış, TTS değerinde ($p<0,004$) ise düşüş progresif hastalık için anlamlı bulundu.



Grafik 11. Stabil ve progresif tedavi yanıtı olan hastaların eğri altındaki alanları

BF, TTS ve HPI değişkenleri için eğri altındaki alanların anlamlı olduğu görölmüştür.

Bu anlamlı görölen değerler için cut off değeri aranmıştır.

TTS değerinin 1,29'un üzerinde olması progresif hastalık için bir belirteç olabilir. Ancak Bu testin sensitivitesi %86,7 iken spesifitesi %6,7 ile oldukça düşüktür. Yanlış pozitiflik olasılığı yüksektir.

BF değerinin 81,58'in üzerinde olması progresif hastalık için %53,3 sensitif %90 spesifik bulunmuştur.

HPI değerinin 88,26'nın üzerinde olması progresif hastalık için %33 oranında sensitif iken %96,7 oranında spesifiktir.

Tablo 18. BF, TTS ve HPI değişkenleri için cut off değerleri

BF	0,667	0,30	2,22	64,32
	0,667	0,233	2,85	70,25
	0,533	0,100	5,33	81,58
TTS	Sensitivite	1-Specifity	LR (+)	Cut off value
	0,867	0,933	0,92	1,29
	0,867	0,967	0,89	1,04
HPI	Sensitivite	1-Specifity	LR (+)	Cut off value
	0,800	0,367	2,18	66,96
	0,733	0,200	3,66	71,66
	0,333	0,033	10	88,26

5. TARTIŞMA

Primer karaciğer tümörü olan HCC’de esas tedavi yöntemi cerrahidir. Hastalarda altta yatan kronik karaciğer hastalığı varlığı, tümör yükü, vasküler invazyon yada metastaz varlığı gibi bulgular seçilecek tedaviyi etkilemektedir. Transplantasyon kriterlerine uymayan hastalarda lokal bir tedavi olarak TARE uygulanabilir. Bu tedavi yönteminin uygulanabilirliğini, hasta komorbiditeleri veya lezyon karakterizasyonu sınırlamaz. Hastalığı sınırlamak, surveyi uzatmak yada lezyon boyutlarını azaltarak transplant tedavisine köprü oluşturmak amaçlı uygulanabilir.

Hasta seçimi kriterler gözetilerek yapıldığında TARE tedavisinin güvenilir ve efektif olduğu gösterilmiştir. HSK’lı hastalarda en büyük problem kronik karaciğer hastalığı zeminine sahip karaciğerde sağlam karaciğer rezervinin tam olarak bilinmemesidir. Bazı çalışmalarda bilirubin değeri önemli bir parametre olarak bildirilmiştir (53). Bu nedenle TARE tedavisinde hastalarda radyotoksitenin olası etkilerini önlemek amacıyla tedavi öncesi bilirubin değerleri rutin olarak ölçülmektedir. Ancak total ve direkt bilirubin değerlerinin hastaların tedavi yanıtına ve perfüzyon değerlerine etkisi yoktur.

Tedavi öncesinde değerlendirme anjiyografisi ile Tc-99m MAA enjeksiyonu yapılması sonrasında SPECT görüntüler ile ekstrahepatik dağılım ve olası şantların varlığını değerlendirmek oldukça önemlidir. Y90 mikroküre tedavisi öncesi yapılan profilaktik embolizasyonlar için ortak görüş akım yönündeki GDA ve sağ gastrik arterin embolize edilmesi gerekliliğidir (53). Tc-99m MAA ile değerlendirilen hastalarımızda GİS komplikasyonu gelişmemesi ve bu öneriye benzer şekilde GDA embolizasyonu yapılan hastalarda reflü ve stagnasyon izlenmemesi anjiyografik değerlendirmemizin ve müdahalelerimizin başarısını göstermektedir.

Bu güne kadar çeşitli çalışmalarda TARE tedavisinin embolizan değil radyoterapik bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir(114). Hastalarımızın BT-P kantitatif verilerinin tedavi yanıtından bağımsız olarak yapılan analizinde BF, BV ve ALP değerlerinde 3. Ayda azalma izlenmiştir. TTS değeri ise 3. Ay kontrollerinde anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde tümörde meydana gelen embolizasyonun 3. Ayda ortaya çıktığı gözlemlenmektedir. Buna bağlı kan akımı

ve hacmi azalmış, arteryel beslenme ve kontrastlanma hızı azalmıştır. Yani; belirtilen bilgilerin aksine TARE’de kullanılan Y90 yüklü cam kürecikler radyoterapi etkisinin yanısıra embolizan etkinliğe de sahiptir.

PVP değeri diğer verilerin aksine erken dönemde yükselerek en erken bulgu veren perfüzyon parametresiydi. Tümörde erken dönemde mikrovasküler düzeyde fibrotik değişiklikler meydana gelmektedir. Dahası; rim tarzında kontrastlanma oluşan fibrotik doku kaynaklıdır (101). Fibrotik dokular portal venden beslenmektedir. Yani erken dönemde PVP artışı tedaviye sekonderdir. Embolizan etkinliği kanıtlamaktadır.

HPI değeri diğer belirlenlerin aksine; hem erken dönemde hem de ara dönemde anlamlı olarak düşüş göstermekteydi. HPI oransal bir değerdir. Bu durum 1. Ayda PVP artışının fazlalığına 3. Ayda daha az oranda izlense de PVP değerinde artışa eşlik eden ALP değerinde azalmaya sekonderdir. Tüm bu perfüzyon verileri bize göstermektedir ki; radyoterapotik etkinliği nedeniyle tercih ettiğimiz y90 yüklü cam kürecikler aslında birer embolizan ajan olarak da işlev görmektedir. TARE tedavi yanıtını ara dönemde(3. Ayda) değerlendirmede perfüzyon parametreleri kullanılabilir.

Erken dönemde tedavi yanıtları ile perfüzyon parametreleri karşılaştırıldığında işlem sonrası 1. ay BF değerlerinin tedaviye parsiyel yanıt veren hastalarda daha düşük, progresif hastalarda daha yüksek olması, tedaviye yanıtın tümöre gelen kan akımının azalmasıyla ilişkili olduğunu, işlem sonrası 1. Ayda kan akımı azaltılamayan tümörlerde progresyon olduğunu göstermektedir. Dahası işlem öncesi PVP değerlerinin parsiyel yanıt alınan hastalarda yüksek, progresif hastalıkta ise düşük olması portal beslenme azlığının tümör agresifliği için bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

Tedaviye 1. Ay yanıtı ile perfüzyon parametreleri arasında prediktivite için yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir ilişki belirleyemedik. Bu sonuçlara göre tedavi sonrası 1. Aydaki perfüzyon değerlerinin tedavi yanıtını öngörmeye katkısı yoktur. Bu bulgu önceki çalışmalarda belirtilen erken dönemde gelişen hemoraji, yalancı progresyon bulguları ve ödematöz değişiklikler ile ilişkili olabilir. Daha çok hastada ve homojen gruplarda yeniden çalışılabilir. TARE tedavisine yanıtın en erken 3. Ayda değerlendirilmesi gerekliliği çalışmalarda belirtilmiştir (102). 1. Ay verilerimizin tedavi yanıtını ön görmedeki başarısızlığı bu veriyi desteklemektedir.

Tedavi sonrası 3. Ay'daki perfüzyon değerleri ile tedavi yanıtı birlikte değerlendirildiğinde, BF ve HPI değerinin yüksekliği, TTS değerinin düşüklüğü progresif hastalık için anlamlı bulunmuştur. Yani kan akımı tedavi sonrası azalmayan, hızlı kontrastlanan ve arteryel beslenme oranı hala fazla olan tümörlerde progresyon olabileceği BT-P değerleri ile öngörülebilir.

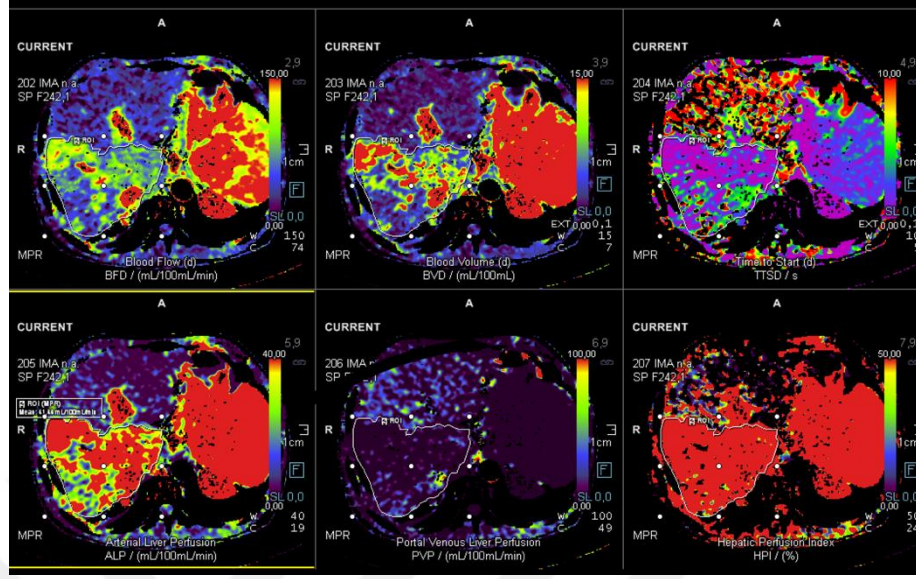
1,29'un üzerindeki TTS değerleri progresif hastalık için bir belirteç olabilir. Ancak bu testin sensitivitesi %86,7 iken spesifitesi %6,7 ile oldukça düşüktür. Yanlış pozitiflik olasılığı yüksektir. TTS değerinin mikrovasküler düzeydeki değişiklikleri de temsil ettiği düşünüldüğünde 3. Ayda hala yüksek olmasının progresyon ile ilişkilendirilebilmesi önemlidir. Cut off değer'in yanlış pozitiflik oranı oldukça yüksek olsa da bu bulgu diğer kriterlerin varlığında değerlendirildiğinde tümör yanıtını belirlemede etkili olabilir.

BF değerinin 81,58'in üzerinde olması progresif hastalık için %53,3 sensitif ,%90 spesifik bulunmuştur. Tümör kan akımını tedavinin 3. Ayında da azalmamış olması progresyon için oldukça önemli bir belirteçtir. Sensitivitesi her ne kadar düşük de olsa spesifitesi oldukça yüksektir. Bu bulgu hastaların tümör yanıtını değerlendirmek için kullanılabilecek bir BT-P değeri olabilir.

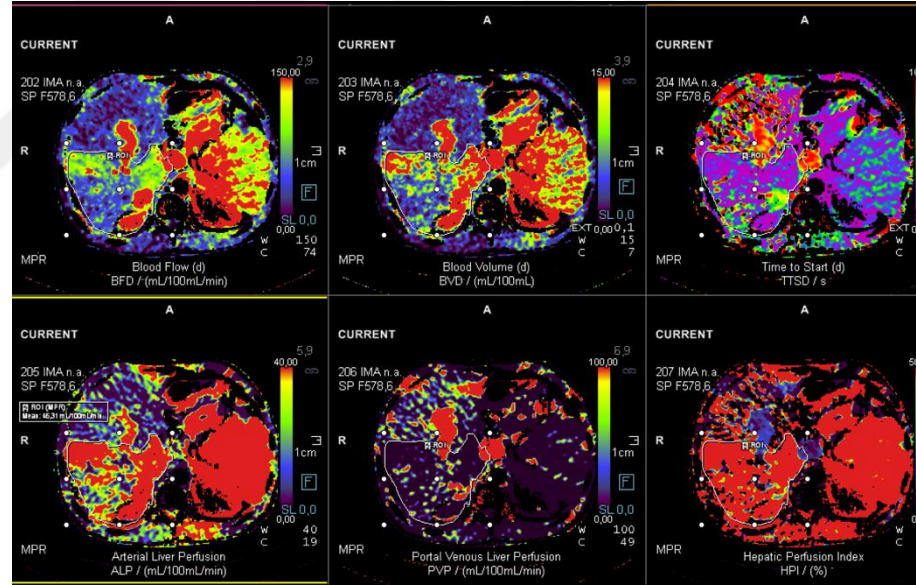
HPI değerinin 88,26'nın üzerinde olması progresif hastalık için %33 oranında sensitif iken %96,7 oranında spesifik bulunmuştur. Tüm istatistiksel analizler göz önünde bulundurulduğunda HPI değerinin hem erken dönemde hem de ara dönemde tedavi yanıtını değerlendirmede önemli bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca HPI değerlerinin progresif hastalığı öngörmede de yardımcı olabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak; TARE tedavisi embolizan etkinliğe de sahiptir ve tedavi yanıtını değerlendirmek için hem erken hem de ara dönemde Dinamik BT Perfüzyon kullanılabilir. BT-P; HSK'lı hastalarda TARE tedavi yanıtını değerlendirmede ve tedavi sonucunu öngörmede etkilidir.

OLGULAR



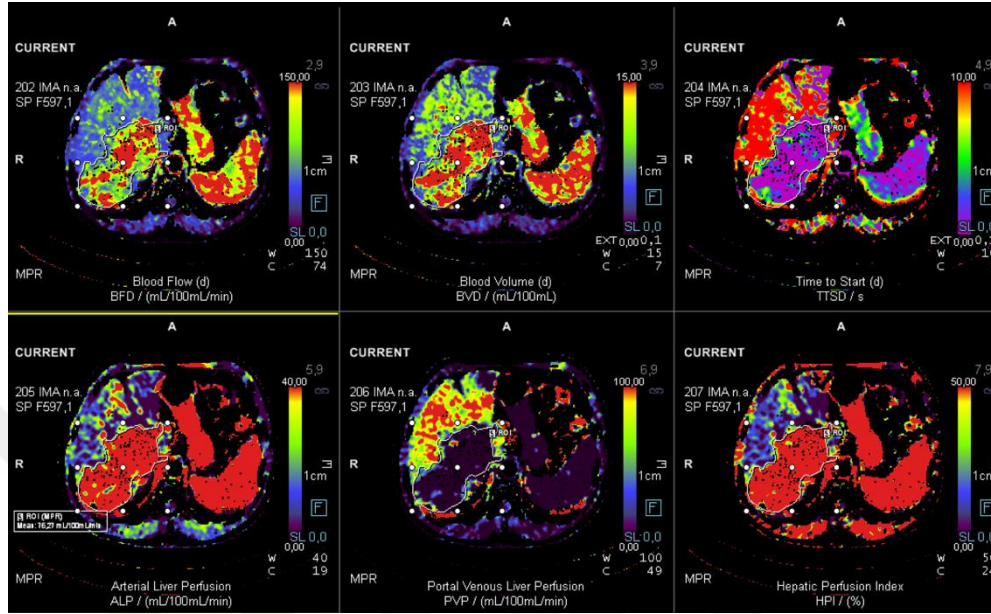
A



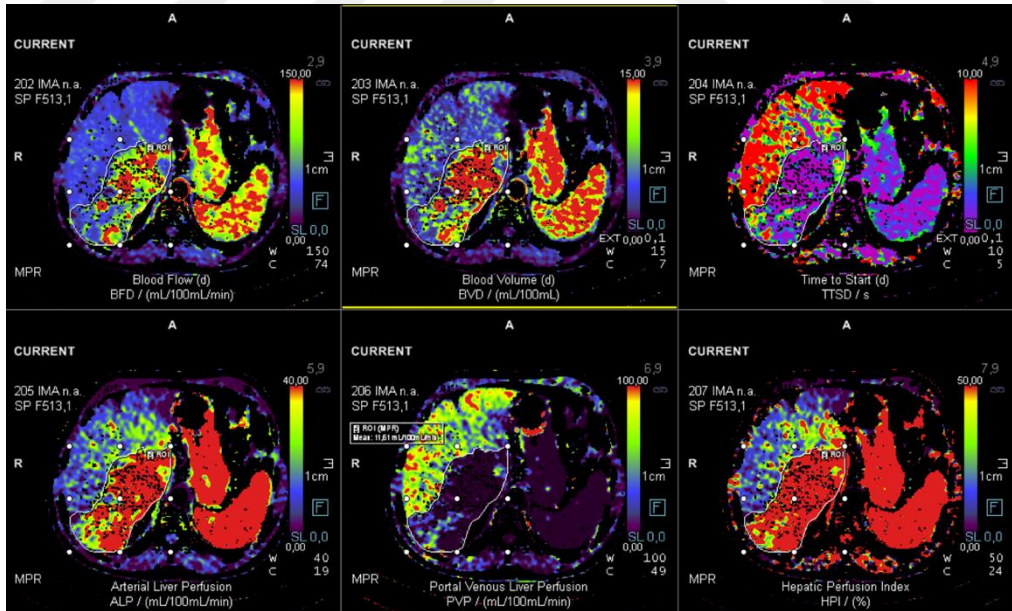
B

	BV	BF	TTS	ALP	PVP	HPI
ÖNCESİ	8,59	79,69	2,03	41,44	4,77	93
SONRASI	10,49	93,98	2,31	46,31	28,23	82,7

OLGU 1: TARE işlemleri öncesi ve sonrasında değerlendirilen hastanın perfüzyon değerleri: A. Hastanın işlem öncesi lezyon perfüzyon değerleri B. Hastanın işlem sonrası perfüzyon değerlerindeki değişimler ve boyutta minimal azalma



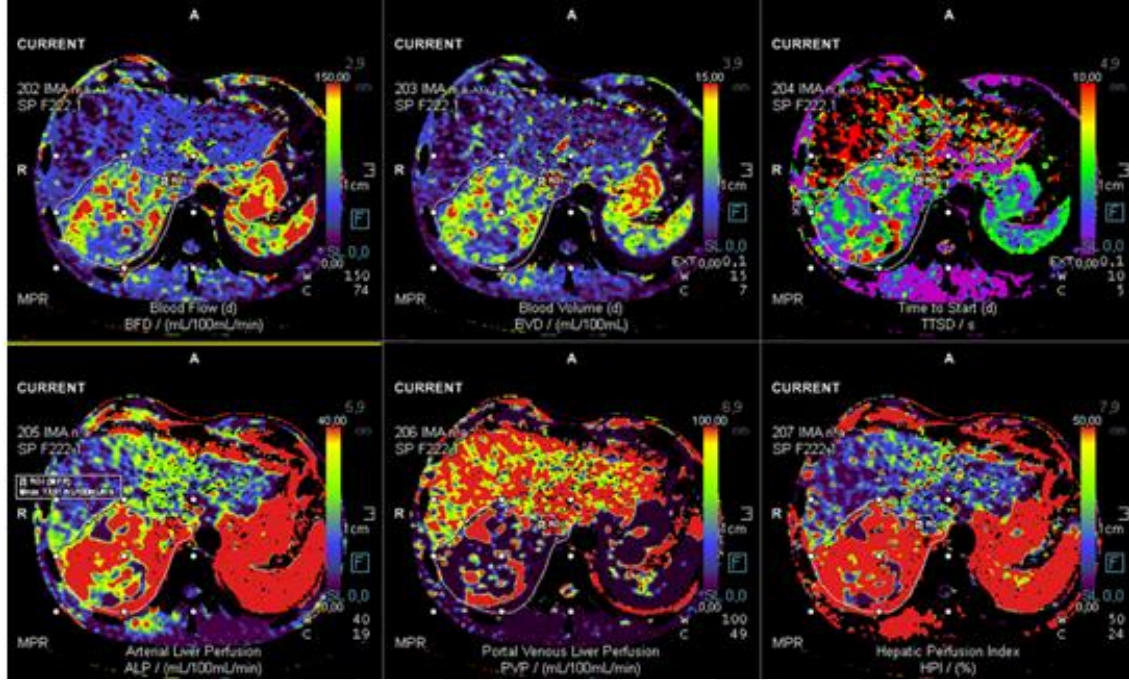
A



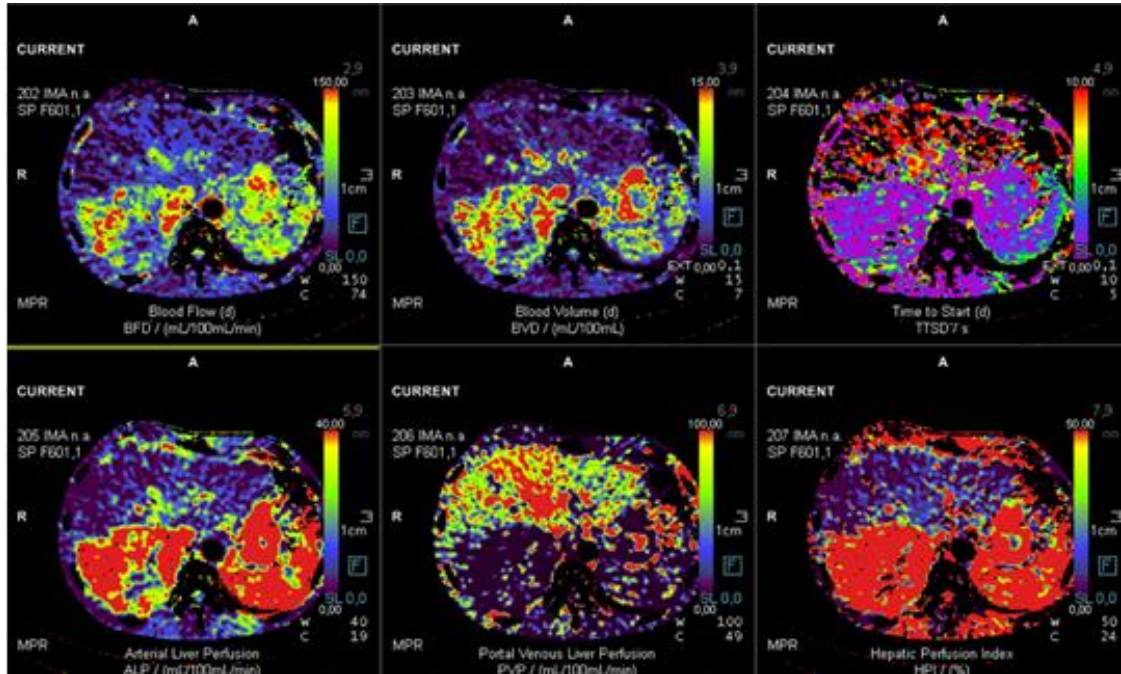
B

	BV	BF	TTS	ALP	PVP	HPI
ÖNCESİ	13,92	127,41	1,61	76,27	9,13	91,14
SONRASI	11,29	96,92	2,18	45,02	11,61	82,65

OLGU 2: TARE Tedavi Sonrası Erken ve Ara Dönemdeki Perfüzyon Değerlendirilmesi A. İşlem öncesi hastanın perfüzyon değerleri. B. İşlem sonrası hastanın perfüzyon değerleri

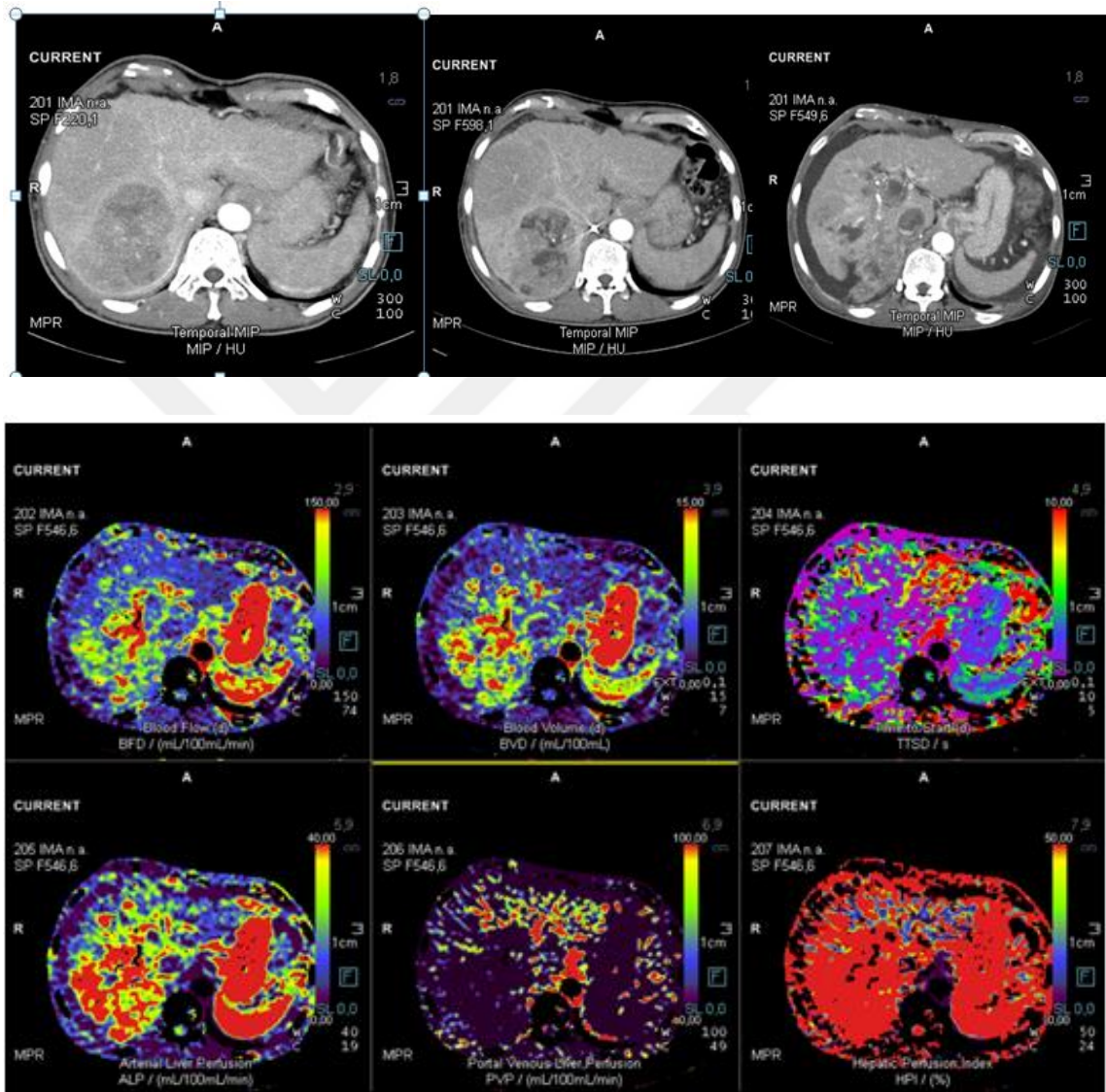


A



B

OLGU: İşlem öncesi (A), işlemden sonraki 1. Ay (B) ve işlemden sonraki 3. Ay perfüzyon görüntüleri (C) İşlemden sonra progresyon gösteren hastada perfüzyon parametrelerindeki değişimler ve dinamik BT arteryel fazdaki lezyon boyutu değişimleri



	BV	BF	TTS	ALP	PVP	HPI
ÖNCESİ	6,82	84,82	4,05	76,27	9,13	91,14
1 AY SONRA	9,43	90,53	1,52	45,02	11,61	82,65
3 AY SONRA	8,36	86,38	1,9	31,77	4,86	93,28

KAYNAKLAR

1. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 suppl 1):S179–S188
2. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM, et al. A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1505–1514
3. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50:123–128
4. Lu DS, Yu NC, Raman SS, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005; 234:954–960
5. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, et al. Excellent outcome following downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819–827
6. Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am* 2009; 93:885–900, viii
7. Llovet JM. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7:431–441
8. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245–1255
9. Khan KN, Yatsunami H, Yamasaki K, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000; 32:269–278
10. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52:380–388

11. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321–328
12. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009; 49:453–459
13. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:11–17
14. Orlando A, Leandro G, Olivo M, Andriulli A, Cottone M. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:514–524
15. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47:82–89
16. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1087–1092
17. Shafiee H, Garcia PA, Davalos RV. A preliminary study to delineate irreversible electroporation from thermal damage using the Arrhenius equation. *J Biomech Eng* 2009; 131:074509
18. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429–442
19. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable

- hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1734–1739
20. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial Lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164–1171
 21. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46:474–481
 22. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *RadioGraphics* 2008; 28:81–99
 23. Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127:S194–S205
 24. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, Zahringer A, Blum HE. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study. *Hepatology* 2007; 45:9–15
 25. Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002; 36:1221–1226
 26. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:25–34
 27. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:2154–2160
 28. Yurdacan B. Hepatosellüler Karsinomada Üstün Asit Ve Sorafenib'in Kombi Tedavi Olarak Anti- Tümörel Etkilerini Araştırılması (YÜKSEK LİSANS TEZİ)

29. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:2992–2998
30. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53:1020–1022
31. Wilson SR, Burns PN, Muradali D, Wilson JA, Lai X. Harmonic hepatic US with microbubble contrast agent: initial experience showing improved characterization of hemangioma, hepatocellular carcinoma, and metastasis. *Radiology* 2000; 215:153–161
32. Youk JH, Kim CS, Lee JM. Contrast-enhanced agent detection imaging: value in the characterization of focal hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2003; 22:897–910
33. Kim HJ, Kim TK, Kim PN, et al. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med* 2006; 25:477–486
34. Chen MH, Wu W, Yang W, et al. The use of contrast-enhanced ultrasonography in the selection of patients with hepatocellular carcinoma for radiofrequency ablation therapy. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1055–1063
35. Pompili M, Riccardi L, Covino M, et al. Contrast enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25:954–961
36. Baron RL, Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, Nalesnik M, Holbert BL, Carr B. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. *Radiology* 1996; 199:505–511
37. Choi BI, Lee HJ, Han JK, Choi DS, Seo JB, Han MC. Detection of hypervascular nodular hepatocellular carcinomas: value of triphasic helical CT compared with iodized-oil CT. *AJR* 1997; 168:219–224

38. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology* 2005; 234:460–467
39. Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266:376–382
40. Silva AC, Morse BG, Hara AK, Paden RG, Hongo N, Pavlicek W. Dual-energy (spectral) CT: applications in abdominal imaging. *RadioGraphics* 2011; 31:1031–1046; discussion, 1047–1050
41. N. Venkatanarasimha a, a. Gogna a, k.t.a. Tong b, k. Damodharan a, p.k.h. Chow c, r.h.g. Lo a, s. Radioembolisation of hepatocellular carcinoma: a primer *Chandramohan Clinical Radiology* 72 (2017) 1002e1013)
42. Earls JP, Rofsky NM, DeCorato DR, Krinsky GA, Weinreb JC. Hepatic arterial-phase dynamic gadolinium-enhanced MR imaging: optimization with a test examination and a power injector. *Radiology* 1997; 202:268–273
43. Cruite I, Schroeder M, Merkle EM, Sirlin CB. Gadoxetate disodium–enhanced MRI of the liver. Part 2. Protocol optimization and lesion appearance in the cirrhotic liver. *AJR* 2010; 195:29–41
44. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium–enhanced MRI of the liver. Part 1. Protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR* 2010; 195:13–28
45. Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:505–512
46. Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After 90Y Radioembolization Sahar Semaan^{1,2}, Jasnit Makkar¹, Sara Lewis^{1,2}, Manjil Chatterji¹, Edward Kim¹ and Bachir Taouli^{1,2} Read More: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.17993>.)

47. Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, Oberholzer K, Dueber C, Pitton MB. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:532–540
48. Kierans AS, Elazzazi M, Braga L, et al. Thermoablative treatments for malignant liver lesions: 10-year experience of MRI appearances of treatment response. *AJR* 2010; 194:523–529
49. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Is gadoxetate disodium-enhanced MRI useful for detecting local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy? *AJR* 2012; 198:589–595
50. Yoon JH, Lee EJ, Cha SS, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MR imaging versus fourphase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:348–356
51. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7(spec no A):S28–S36
52. Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:348–355
53. Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Thera-Sphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1627–1639
54. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792–797
55. Talbot JN, Gutman F, Fartoux L, et al. PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [(18)F]fluorocholine: preliminary comparison with [(18)F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1285–1289

56. World Health Organization (WHO) handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: WHO, 1979: WHO offset publication no. 48
57. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:205–216
58. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247
59. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *RadioGraphics* 2008; 28:329–344
60. V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci, S. Andreola, A. Pulvirenti, F. Bozzetti, F. Montalto, M. Ammatuna, A. Morabito, L. Gennari, Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis, *N Engl J Med*, 334(11), 693-699, 1996.
61. Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:348–355
62. Singh P, Anil G. Yttrium-90 radioembolization of liver tumors: what do the images tell us? *Cancer Imaging* 2014;13(4):645–657.
63. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698–711
64. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference-European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421–430
65. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52–60

66. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908–943
67. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52–60
68. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118:147–156
69. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrastenhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol* 2012 Dec 5 [Epub ahead of print]
70. Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708–718
71. Kim BK, Kim KA, Park JY, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer* 2013; 49:826–834
72. Shim JH, Lee HC, Won HJ, et al. Maximum number of target lesions required to measure responses to transarterial chemoembolization using the enhancement criteria in patients with intrahepatic hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:406–411
73. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Radiologicpathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009; 49:1185–1193

74. Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, et al. Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging* 2009; 34:566–581
75. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Radiologicpathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009; 49:1185–1193
76. Keppke AL, Salem R, Reddy D, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium- 90 microspheres. *AJR* 2007; 188:768–775))
77. Imaging Assessment of Hepatocellular Carcinoma Response to Locoregional and Systemic Therapy Vahid Yaghmai, Cecilia Besa, Edward Kim, Joseph L. Gatlin, Nasir A. Siddiqui, Bachir Taouli *AJR*:201, July 2013
78. Expected and Unexpected Imaging Findings after 90Y Transarterial Radioembolization for Liver Tumors Juan C. Spina, Isabel Hume, Ana Pelaez, Oscar Peralta, Marcos Quadrelli, Ricardo Garcia Monaco, *RadioGraphics* 2019; 39:578–595 <https://doi.org/10.1148/rg.2019180095>
79. Sahani DV, Holalkere N-S, Mueller PR, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue-initial experience. *Radiology* 2007; 243:736–743. doi:10.1148/radiol.2433052020. PMID:17517931.
80. Dynamic Computed Tomography Perfusion Imaging: Complementary Diagnostic Tool in Hepatocellular Carcinoma Assessment From Diagnosis to Treatment Follow-up Davide Ippolito, Anna Pecorelli, MD, Giulia Querques, Silvia Girolama Drago, Cesare Maino, Cammillo Talei Franzesi, Adam Hatzidakis, Sandro Sironi © 2019 Published by Elsevier Inc. on behalf of The Association of University Radiologists.
81. Kartalis N, Brehmer K, Loizou L. Multi-detector CT: liver protocol and recent developments. *Eur J Radiol* 2017; 97:101–109. doi:10.1016/j.ejrad.2017.10.026. PMID:29153359.

82. Lee TY, Purdie TG, Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q J Nucl Med* 2003; 47:171–187. PMID:12897709.
83. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178:493–497. doi:10.1148/radiology.178.2.1846240. PMID:1846240.
84. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, et al. Neoangiogenesis and sinusoidal capillarization in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:656–662. doi:10.1097/00000478-199806000-00002. PMID:9630172.
85. Evaluation of efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with computed tomography-guided radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma using magnetic resonance diffusion weighted imaging and computed tomography perfusion imaging: A prospective study. Shao GL1, Zheng JP, Guo LW, Chen YT, Zeng H, Yao Z. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(3):e5518. doi: 10.1097/MD.00000000000005518).
86. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:497–507
87. Zhong L, Wang WJ, Xu JR. Clinical application of hepatic ct perfusion. *World J Gastroenterol* 2009;15:907–11.
88. Zhang LJ, Peng J, Wu SY, et al. Liver virtual non-enhanced CT with dual-source, dual-energyCT: a preliminary study. *Eur Radiol* 2010; 20:2257–2264
89. Lee SH, Lee JM, Kim KW, et al. Dual-energy computed tomography to assess tumor response to hepatic radiofrequency ablation: potential diagnostic value of virtual noncontrast images and iodine maps. *Invest Radiol* 2011; 46:77–84
90. Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708–718

91. 78. Kim BK, Kim KA, Park JY, et al. Prospective comparison of prognostic values of modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours with European Association for the Study of the Liver criteria in hepatocellular carcinoma following chemoembolisation. *Eur J Cancer* 2013; 49:826–834
92. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrastenhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol* 2012 Dec 5
93. Shim JH, Lee HC, Won HJ, et al. Maximum number of target lesions required to measure responses to transarterial chemoembolization using the enhancement criteria in patients with intrahepatic hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:406–411
94. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011; 55:1309–1316
95. Kawaoka T, Aikata H, Murakami E, et al. Evaluation of the mRECIST and alpha-fetoprotein ratio for stratification of the prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Oncology* 2012; 83:192–200
96. Kim YS, Rhim H, Lim HK. Imaging after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30:49–66
97. Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR* 2007;188:480–488
98. Virmani S, Ryu RK, Sato KT, et al. Effect of Carm angiographic CT on transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18:1305–1309

99. Lewandowski RJ, Tepper J, Wang D, et al. MR imaging perfusion mismatch: a technique to verify successful targeting of liver tumors during transcatheter arterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:698–705
100. Nishimine K, Uchida H, Matsuo N, et al. Segmental transarterial chemoembolization with Lipiodol mixed with anticancer drugs for nonresectable hepatocellular carcinoma: follow-up CT and therapeutic results. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(suppl):S60–S68
101. Transarterial radioembolization using yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatocellular carcinoma: a review on clinical utility and developments Alberta Cappelli Cinzia Pettinato Rita Golfieri *Journal of Hepatocellular Carcinoma*
102. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014; 60:192–201