



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MİKROKÜRE TEDAVİSİ ALMIŞ PRİMER VE
METASTATİK KARACİĞER KANSERLİ HASTALARDA
TÜMÖR YANITI VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DEMİRELLİ

Antalya, 2013



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**MİKROKÜRE TEDAVİSİ ALMIŞ PRİMER VE
METASTATİK KARACİĞER KANSERLİ HASTALARDA
TÜMÖR YANITI VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN
FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serkan DEMİRELLİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Metin ERKİLİÇ

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Nökleer Tıp Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak nükleer tıp alanındaki eğitimimde büyük payı olan değerli hocam Prof.Dr. Metin Erkılıç'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde diğer emeği geçen hocalarım Prof.Dr. Adil Boz'a, Prof.Dr. Binnur Karayalçın'a, Doç.Dr. Funda Aydın'a, Prof.Dr. A.Fırat Güngör'e ve Prof. Dr. Akın Yıldız'a ayrı ayrı teşekkür ederim.

Zorlu eğitim sürecimizde karşılıklı sevgi ve saygı ortamında, uyum içinde çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, tezimin istatistik kısmında değerli katkıları olan Prof.Dr. Hakan Bozcuk ve Uzman Dr. Şeyda Gündüz'e, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nökleer Tıp Bölümü teknisyen ve yardımcı personeline teşekkür ederim.

Son olarak sevgili aileme; beni yetiştiren bugünlere getiren anneme ve saygıyla andığım babama, asistanlık süresince bana destek olan ve sabır gösteren, zamanlarından çaldığım sevgili eşim Safiye Demirelli ve hayatıma anlam kazandıran biricik kızım Ceylin'ime sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karaciğer Embriyolojisi	4
2.2. Karaciğer Histolojisi	5
2.3. Karaciğerin Fizyolojisi	6
2.4. Karaciğerin Anatomisi	6
2.4.1. Topografik anatomi	6
2.4.2. Karaciğerin segmental anatomisi	7
2.4.3. Karaciğerin peritoneal ligamanları	10
2.4.4. Karaciğerin beslenmesi ve hepatik arter anatomisi	10
2.4.5. Karaciğer venöz sistem anatomisi	12
2.4.6. Karaciğerin innervasyonu	12
2.5. Karaciğer Tümörleri	13
2.5.1. Primer karaciğer tümörleri	13
2.5.1.1. Hepatosellüler karsinom	13
2.5.1.2. Kolanjiosellüler karsinom	16
2.5.2. Metastatik karaciğer tümörleri	16
2.6. Karaciğer Tümörlerinde Radyoloji	18
2.7. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri	19
2.7.1. Cerrahi tedavi	19
2.7.2. Konvansiyonel sistemik kemoterapi	19
2.7.3. Radyoterapi	20
2.7.4. Radyofrekans ablasyon	20
2.7.5. Hepatik arter tedavileri (transarteriyel yaklaşım)	21
2.8. Tedavi Öncesi Değerlendirme	26
2.8.1. Klinik ve laboratuvar	27
2.8.2. Görüntüleme yöntemleri	29
2.8.3. Hepatik anjiyografi ve ekstrahepatik akım saptanan damarların embolizasyonu	30
2.8.3.1. Hepatik anjiyografi	30

2.8.3.2. Ekstrahepatik akım saptanan damarların embolizasyonu	31
2.8.4. Doz hesabı	32
2.9. Radyoembolizasyon İşlemi	33
2.10. İşlem Sonrası Değerlendirme	34
2.11. Görüntüleme İle Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	34
2.12. Tedavi Komplikasyonları	37
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Hasta Özellikleri ve Seçimi	41
3.2. Radyoaktif Materyal	41
3.3. Görüntüleme Yöntemleri	42
3.4. Uygulanan Aktivite ve Dozimetre	43
3.4.1. Uygulanan aktivite	43
3.4.2. Dozimetre	44
3.4.2.1. MIRD denklemleri	45
3.4.2.1.1. Nonkompartman MIRD makrodozimetri	45
3.4.2.1.2. Kompartman MIRD makrodozimetri	46
3.5. Tedavi Yanıtını Değerlendirme	47
3.6. Toksisite	48
3.7. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4.1. Tümör Kontrolü	51
4.2. Prediktif Yanıt Faktörlerinin Analizi	53
4.3. Sağkalım Analizi	54
4.4. Tümör Tarafından Emilen Doza Göre Sağkalım Analizi	56
4.5. Global Tolerans ve Hepatik Toksisite	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	64
7. ÖZET	65
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

¹⁸⁸ Re	Rhenium-188
5- FU	5- Florourasil
AFP	Alfa fetoprotein
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BSA	Body Surface Area (Vücut Yüzey Alanı)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Bq	Becquerel
CR	Complete Response (Tam yanıt)
cm	Santimetre
EASL	European Association for the Study of the Liver
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F	French
F18- FDG PET/ BT	Flor 18- Florodeoksi-glikoz Pozitron Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
FDA	Food and Drug Administration
GBq	Gigabecquerel
GDA	Gastroduodenal arter
GEP-NET	Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	Gama Glutamil Transferaz
gr	Gram
GSK	Genel Sağkalım
Gy	Gray
HA	Hepatik Anjiyografi
HCC	Hepatosellüler Karsinom
I-131	İyot 131
IV	İntravenöz
İHK	İntrahepatik Kolanjiokarsinom
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
keV	Kiloelektron Volt
LSF	Lung Shunt Fraction (Akciğer şant fraksiyonu)

MBq	Megabecquerel
mCi	Milicurie
MeV	Megaelektron Volt
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
MIRD	The Medical Internal Radiation Dozimetry
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NET	Nöroendokrin Tümör
nm	Nanometre
OTY	Objektif Tümör Yanıtı
PR	Partial Response (Kısmi Yanıt)
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PD	Progressive Disease (Progresif Hastalık)
PSK	Progresyonsuz Sağkalım
PS	Performans Skoru
PVT	Portal Ven Trombozu
RE	Radyoembolizasyon
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriteri)
RILD	Radiation Induced Liver Disease (Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı)
SF	Shunt fraction (Şant fraksiyonu)
SMA	Süperior Mezenterik Arter
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SD	Stable Disease (Stabil Hastalık)
TAKE	Transarteriyel Kemoembolizasyon
Tc-99m MAA	Teknesyum- 99m Makroaggregated Albumin
TKO	Tümör Kontrol Oranı
Y-90	Yttrium-90
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Karaciğer segmentlerinin hepatic venlere göre ayrımı (Goldsmith-Woodburne)	7
2.2. Karaciğer segmentleri ve terminolojik tanımlanması	10
2.3. Karaciğer tümörlerinin dağılımı	13
2.4. Okuda klasifikasyonu	14
2.5. Child-Pugh skoru	15
2.6. CLIP klasifikasyonu	15
2.7. Karaciğere metastazı sık görülen tümörler	17
2.8. Y-90 resin ve cam mikroküre özellikleri	25
2.9. ECOG performans skoru	28
2.10. Ampirik metod ile doz ayarlaması	32
2.11. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi için görüntüleme kriterleri	34
2.12. Metabolik yanıt kriterleri (EORTC)	36
2.13. Literatürdeki RE tedavisine bağlı gastrointestinal komplikasyon ve yan etkilerin derlemesi	40
3.1. Tedaviye yanıt değerlendirilmesi için görüntüleme kriterleri	48
3.2. Y-90 tedavisi sonrası karaciğer toksisitesinin değerlendirilmesi için klinik kriterler	48
3.3. Y-90 tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi değerlendirilmesi için biyokimyasal kriterler	49
4.1. Hastaların demografik ve temel özellikleri (n=54)	50
4.2. Dozimetrik veriler	51

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.3. EORTC ve RECIST'e göre karaciğer tedavi yanıtı	51
4.4. Objektif tümör yanıtı (OYT) ve tümör kontrol oranı (TKO)	52
4.5. EORTC'e göre tümör yanıtı ile ilişkili faktörler (Median) (Univariate analiz)	53
4.6. RECIST'e göre tümör yanıtı ile ilişkili faktörler (Median) (Univariate analiz)	53
4.7. Tümör dozu, objektif tümör yanıtı (OTY) ve tümör kontrol oranı (TKO)	54
4.8. PSK ile ilişkili faktörler (Univariate ve Multivariate analiz)	55
4.9. GSK ile ilişkili faktörler (Univariate ve Multivariate analiz)	56
4.10. Tümör dozu ve sağkalım	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Karaciğer lobül yapısı	5
2.2.	Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü	7
2.3.	Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı	8
2.4.	Bismuth sistemine göre KC'in segmental anatomisi	9
2.5.	Hepatik arter anatomisinin anjiyografik görünümü	11
4.1.	Tümör yanıtının RECIST ve EORTC'e göre karşılaştırılması	52
4.2.	Tümör dozu ile progresyonsuz sağkalım tahmini (Kaplan-Meier)	55
4.3.	Tümör dozu ile genel sağkalım tahmini (Kaplan-Meier)	56

1. GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık görülen primer kanseridir. HCC toplumda altıncı en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. Hepatosellüler karsinom, genelde ileri evrede tanı alır ve tedavisiz 5 yıllık sağ- kalım oranları %5'in altındadır (1). İntrahepatik kolanjiokarsinom (İHK); ikinci sıklıkta görülen primer karaciğer kanseridir (Karaciğer kanserlerinin %10-20'sini oluşturmaktadır).

Karaciğer; primer tümörlerinin yanısıra anatomisi ve vasküler yapısı nedeni ile en sık metastatik yayılımın olduğu organ olması nedeniyle karaciğerin en sık görülen kanseri metastazlarıdır. Karaciğerde metastatik tümörlerin sıklığı primer karaciğer tümörlerinden yirmi kat fazladır (2). Başta kolorektal kanser olmak üzere meme kanseri ve nöroendokrin tümör karaciğere metastaz yapma potansiyeli en fazla olan kanser türleridir.

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde en etkili tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon olmasına rağmen tanı anında cerrahi tedavi şansı olan hasta sayısı son derece sınırlıdır (3). Çoğu zaman bu hastalarda, tümöral lezyonların sayı ve dağılımı, karaciğer fonksiyonlarının belirgin bozuk olması ve eşlik eden diğer sistemik sorunlar cerrahi rezeksiyon şansını azaltmaktadır (4). Metastazların bilobar tutulumu, dörtten fazla sayıda olması, tümörün vasküler yapılara ve ana safra kanalına yakın olması, derin lokalizasyon göstermesi ve etrafında en az 1 cm'lik korunmuş alanın bulunmaması gibi nedenler ile karaciğer metastazlarının ancak %10-15 kadarına cerrahi rezeksiyon yapılabilmektedir (5, 6). Primer veya metastatik cerrahi yapılamayan karaciğer kanseri, her yıl dünya çapında birçok hastanın yaşam kalitesinin önemli ölçüde düşmesine ve ölümüne sebep olmaktadır. Ciddi karaciğer hastalığı ya da ileri evre tümör sebebiyle cerrahi tedavi yapılamayan ve standart sistemik kemoterapilere dirençli/ yanıt alınamayan hastalar için farklı lokal ve bölgesel tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (7,8). Bunlar; lokal ablatif tedaviler (radyofrekans ablasyon-RFA, mikrodalga koagülasyon tedavisi-MKT veya perkütan etanol injeksiyonu-PEI), bölgesel (transarteriyel) teknikler (transarteriyel embolizasyon-TAE, transarteriyel kemoterapi-TAK, transarteriyel kemoembolizasyon-TAKE, transarteriyel radyoembolizasyon-RE ve ekstrakorporeal enerji terapisinin bazı formları) şeklinde sıralanabilir.

Karaciğer tümörlerinin transarteriyel tedavisi, yaklaşık 30 yıldır tüm dünyada uygulanmaktadır. Kemoembolizasyon ilk kez 1970'lerin sonlarında yapılmıştır; bugün TAKE, kontrol edilemeyen hepatoselüler karsinomda ve metastatik karaciğer kanserlerinde (özellikle kolorektal kanser metastazları gibi hipervasküler olan tümörler) etkinliği kabul edilmiş palyatif bir tedavi tekniğidir. Karaciğer tümörlerinde, radyoembolizasyon olarak da bilinen, Y-90 mikroküre ile tedavinin ilk klinik çalışmaları 1960'ların başlarında olmasına rağmen son 10 yılda gelişen teknoloji ile kullanımı artmıştır (9) ve cerrahi yapılamayan karaciğer tümürlü hastaların tedavisinde umut vaat etmektedir (7,9,10).

Karaciğer kanlanması iki kaynak -portal ven ve hepatik arter- tarafından olur. Normal karaciğer dokusu kabaca, 2/3 oranında portal venden, 1/3 oranında hepatik arterden beslenirken; hepatik tümörler %80-100 hepatik arter aracılığı kanlanırlar (7,11). Transarteriyel tedavilerde beslenmedeki bu farklılıktan yararlanılmaktadır (7,10). Y-90 mikroküre tedavisinin diğer intraarteriyel tedavi yaklaşımlarından farkı karaciğer tümörlerine lokal olarak yüksek doz radyasyon uygulanmasına olanak sağlamasıdır. Karaciğer tümörlerinin radyasyona duyarlılığı yüksek olmasına rağmen normal karaciğer parankiminin radyasyona toleransı sınırlayıcı olduğundan eksternal radyoterapi ile uygulanabilecek dozlar son derece sınırlıdır (3,12). Y-90 mikrokürelerin hepatik artere infüzyonu, tümöre yüksek radyoaktif dozun iletilmesini sağlarken, tümör çevresindeki normal karaciğer dokusu; karaciğeri besleyen başlıca kan kaynağının portal ven olması sebebiyle en az şekilde etkilenir. Böylece karaciğer yetmezliği riski yaratmadan tümör dokusuna 120 Gy ve daha yüksek dozlarda radyasyon verilebilmesi mümkün olmaktadır (3).

Y-90 mikroküre tedavisinin etkinlik ve güvenliği tedavi öncesi planlama ile yakından ilişkilidir. Tedavi öncesi yapılan anjiyografik değerlendirme ile karaciğerin vasküler anatomisi, ekstrahepatik kaçak nedeni olabilecek vasküler yapılar belirlenir. Güvenli bir tedavi için kaçığa neden olabilecek vasküler yapıların embolize edilmesi sağlandıktan sonra işlem tedavi simülasyonu için Tc-99m makroaggregated albumin (MAA) enjeksiyonu ile sonlandırılır. Bu işlem sonrası gama kamera altında alınan Tc-99m MAA görüntülerinde tümör içerisindeki MAA dağılımı, MAA tutulumunun tümör/normal doku oranı değerlendirilir, ekstrahepatik alana özellikle gastrointestinal sisteme ve akciğerlere şantın varlığı değerlendirilir. Bu değerlendirme ile tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar öngörülebilir ve engellenebilir. Tc-99m MAA

sintigrafisinin tedavi etkinliğinin öngörölmesinde, doz hesaplamasında önemli rol oynadığı düşünölmekle birlikte bu alanda Tc-99m MAA sintigrafisinin kantitatif değeriendirilmesi ile yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bu çalışmanın amacı, primer ve metastatik karaciğer kanseri tanısı almış, Y-90 resin veya cam mikroküre uygulanmış olgularda Tc-99m MAA SPECT görüntüleri ve MIRD (The Medical Internal Radiation Dozimetry) yöntemini kullanarak objektif tümör yanıtı sağlamak için bir tümör dozu gerekip gerekmediğini değeriendirmek ve bu eşik değeriin tümör yanıtı, sağkalım ve karaciğer toksisitesi açısından prediktif olup olmadığını kontrol etmektir.

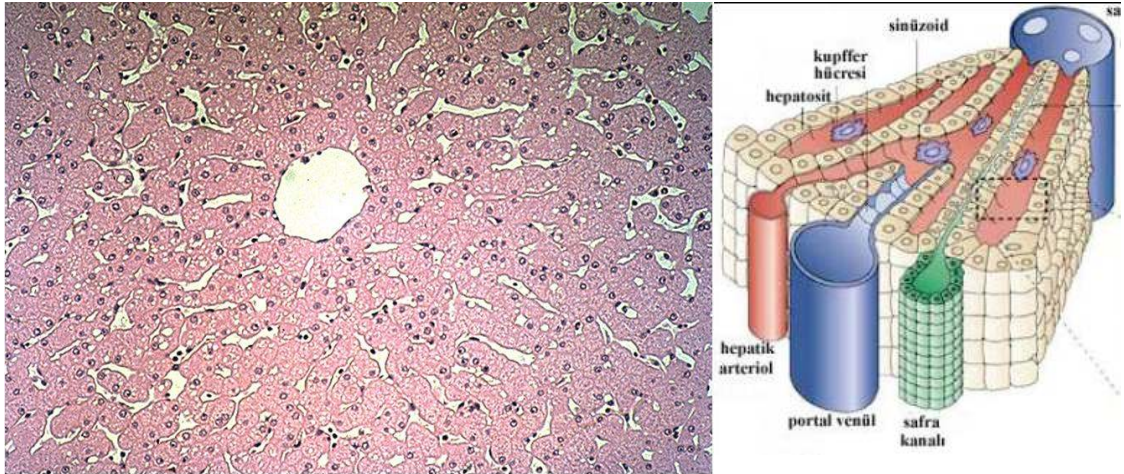
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Embriyolojisi

İntrauterin 3. haftanın ortalarında, embriyonik önbarsağın distal kesiminde endodermal epitelin oluşturduğu karaciğer taslağı görülmeye başlar. Hızlı çoğalan hücrelerin oluşturduğu bu bölge hepatik divertikül adını alır. Bu hücreler perikardiyal kavite ve yolk sak arasındaki mezodermal tabakadan oluşan transvers septumu penetre etmeye başlarlar. Hepatik hücre kümeleri septumu penetre ederken bir yandan da hepatik divertikül ile önbarsak (duodenum) arasındaki bağlantı daralarak safra kanalını oluşturur. Safra kanalından safra kesesini ve sistik kanalı oluşturmak üzere küçük bir ventral kabarıklık gelişir. Gelişme süreci devam ederken, karaciğerin epitelyal hücre kordonları parankimi ve safra kanallarının döşeyici epitelini oluşturur. Hematopoetik hücreler, bağ dokusu hücreleri ve Kupffer hücreleri ise transvers septumun mezodermal hücrelerinden gelişirler (13). Hızlı büyümesi sonucu karaciğer abdominal kaviteye doğru uzanır. Transvers septumun mezodermi, batin ön duvarı ve karaciğer arasında incelişip gerilerek falsiform ligamanı oluşturur. Umblikal ven septumun mezodermi içerisinde ve falsiform ligamanın serbest kaudal kenarı içinde yer alır. Benzer şekilde karaciğer ve önbarsak arasındaki septum mezodermi de gerilir, membranöz hale geçer ve omentum minusu oluşturur (gastrohepatik ve hepatikoduodenal ligamanlar). Omentum minusun serbest kenarında safra kanalı, portal ven ve hepatik arter bulunur. Karaciğer yüzeyindeki mezoderm kranial yüzeyi dışında visseral peritona dönüşür. Bu bölümü transvers septumun kalan kısmı ile direkt ilişki içindedir ve periton ile asla örtülmez; karaciğerin çıplak alanı (bare area) adını alır (13). Gelişimin 10. haftasında karaciğerin ağırlığı tüm vücut ağırlığının %10'u kadardır. Sinüzoidler içerisindeki eritrosit ve lökosit üreten hücre kümeleri sayesinde hematopoetik fonksiyona katılır. Doğuma kadar bu fonksiyonu giderek azalır; ağırlığı da bu dönemde vücut ağırlığının %5'i düzeyine iner. Safra üretimi 12. haftada hepatik hücreler tarafından başlatılır. Bu sırada safra kesesi ve sistik kanal oluşmuştur. Sistik kanal hepatik kanal ile birleşip safra kanalını oluşturur ve böylece safra gastrointestinal trakta ulaşır (13).

2.2. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer sindirim sisteminden emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer bölümlerinin kullanımı için depolandığı vücudun en büyük organı ve bezidir. Yaklaşık 1.5 kg ağırlığında olup, abdominal kavitede diyaframın altında yerleşmiştir. Karaciğere ulaşan kanın %70-80 kadarı portal ven ile; geri kalanı ise hepatik arter yolu ile gelir. Karaciğer ince bağ dokusundan bir kapsül (Glisson kapsülü) ile sarıdır. Hilusta kalınlaşan kapsül, portal ven, hepatik arter, sağ ve sol hepatik duktusları çevreler. Mikroskopik incelemede karaciğer parankiması, sınırları tam belirli olmayan lobüller halinde görülür (Şekil 2.1). Temel fonksiyonel ünite olan lobüller içerisinde radial olarak yerleşmiş hepatositler polihedral şekilli, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Lobüller 0.7 x 2 mm boyutunda olup, köşelerinde portal boşluklar, santralinde ise santral ven bulunur. Portal boşluklar içerisinde portal ven ve hepatik arter dalları ile safra kanalikülleri yer alır. Lobül içerisinde hücre kordonları arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler bulunur. Sinüzoidler lobülün periferinden başlayıp portal ven ve hepatik arter dalları ile beslenirler ve santrale doğru ilerleyip santral vene dökülürler. Sinüzoidler içerisinde yaşlı eritrositleri ve hemoglobini metabolize eden, immünolojik proteinler üreten makrofaj hücreleri olan, Kupffer hücreleri de yer alır. Sinüzoid endoteli ile hepatositler arasında disse mesafeleri vardır. Yağ depolayan ito hücreleri burada yerleşmiştir (14).



Şekil 2.1. Karaciğer lobül yapısı.

2.3. Karaciğerin Fizyolojisi

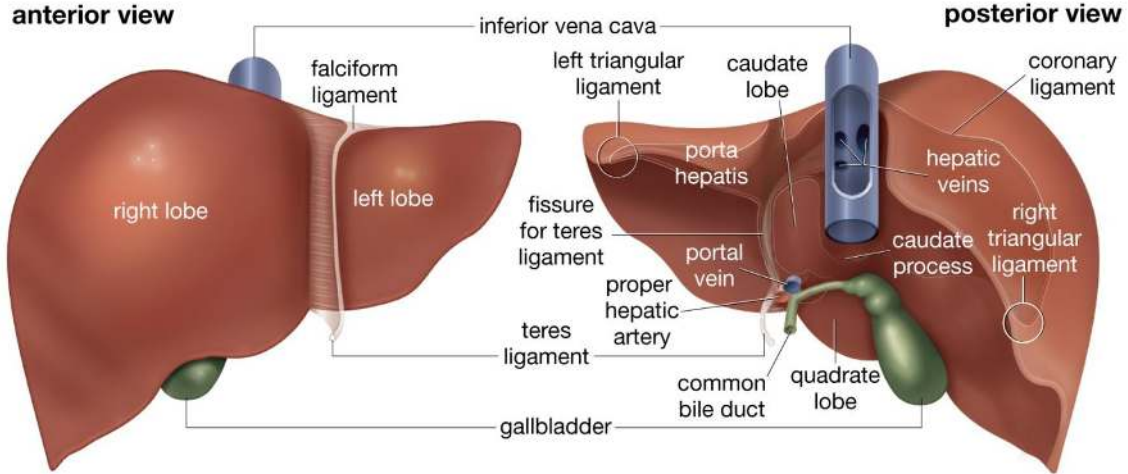
Hepatositlerin hem endokrin hem de egzokrin fonksiyonları vardır. Ayrıca birçok maddenin sentezinde, depolanmasında, taşınmasında ve detoksifiye edilmesinde rol alır. Başta albumin olmak üzere protrombin, fibrinojen ve lipoprotein gibi kan proteinlerinin sentezlenmesi ve salgılanmasından sorumludur. Lipid ve karbonhidratları trigliserid ve glikojen şeklinde depolayarak açlık dönemlerinde vücudun enerji ihtiyacını karşılar (14,15). Portal kan akımı ile organizmaya giren maddelerin oksidasyon, redüksiyon ve konjugasyon gibi biyokimyasal işlemlerle organizmaya zarar vermeyecek şekle dönüştürülmesini sağlar (16). Salgıladığı safra ile lipid sindiriminde rol alır. Lipid ve aminoasitleri glukoneogenez yolu ile glukozu çevirir. Aminoasit deaminasyonu ile üre üretiminde görev yapar (14).

2.4. Karaciğerin Anatomisi

2.4.1. Topografik anatomi

Karaciğer abdominal kavite üst bölümünde diyafram altına yerleşmiştir. Büyük kısmı kostalar ve kostal kartilajlar tarafından sarılmış olup, diyafram tarafından plevra, akciğer ve kalpten ayrılmıştır. Diyafram altına oturmuş olan üst yüzeyi konvektir. Normal boyut ve şeklinin birçok varyasyonu mevcuttur (17). Karaciğer fonksiyonel olarak sağ, sol ve kaudat loblar olmak üzere toplam 3 lobtan oluşmaktadır. Karaciğer, safra kesesi yatağı ile vena kava inferior (VKİ) arasında yer alan ana lobar fissür ile sağ ve sol loblara bölünmektedir. İntersegmenter fissürler ile sağ lob anterior ve posterior segmentlerine, sol lob ise lateral ve medial segmentlerine ayrılmaktadır. Kaudat lob ise, arkasında VKİ ve önünde ligamentum venosum olacak şekilde, karaciğer'in arkasında yerleşmektedir. Ligamentum venosum kaudat lobu, önündeki sol lob lateral segmentinden ayırır (18). Sağ lob çoğu kez sol lobdan daha büyüktür. Sıklıkla kadınlarda görülen riedel lobu sağ lobun kaudal bir uzanımıdır. Ender görülen bir varyasyon olmakla birlikte klinik önemi hepatomegali ile karıştırılmasıdır. Sol lobun şekli ve boyutu oldukça değişkendir. Orta hatta doğru değişik derecede uzanım göstermekte ve bazen karın sol yan duvarına kadar uzanabilir. Karaciğer sağ lobun altında önden arkaya doğru kolonun hepatik fleksurası ve sağ böbrek bulunur. Bu yapıların medialinde safra kesesi ve arkada duodenum yer alır. Sol lobun alt yüzüne midenin küçük kurvaturu ve ön duvarı komşudur. Karaciğerin üst yüzü sağ akciğerin ve

karın ön duvarının altındadır. Sol lob ise kısmen kalbin ve sol akciğerin altındadır. Vena kava inferior fossası, safra kesesi fossası ve diyafragma ile direkt teması olan çıplak alan (Bare area) dışında, karaciğer periton ile sınırlıdır (19).



Şekil 2.2. Karaciğerin anterior ve posterior anatomik görüntüsü.

(<http://britannica.com/bps/media-view/68633/1/0/0>) (Encyclopedia Britannica Online.)

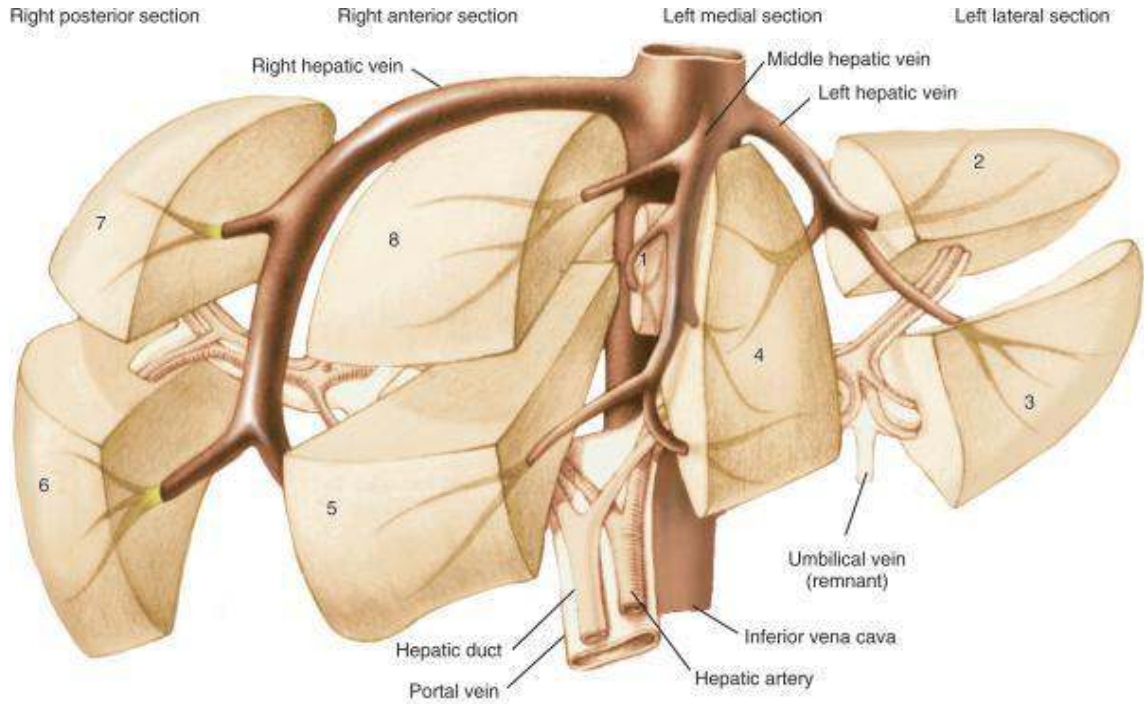
2.4.2. Karaciğerin segmental anatomisi

Karaciğer iki lob ve 8 segmentten oluşmaktadır. 1957 yılında Goldsmith ve Woodburn hepatic venlerin dağılımını temel alarak karaciğerde segmental anatomiyi açıklamışlardır (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Karaciğer segmentlerinin hepatic venlere göre ayrımı (Goldsmith-Woodburne).

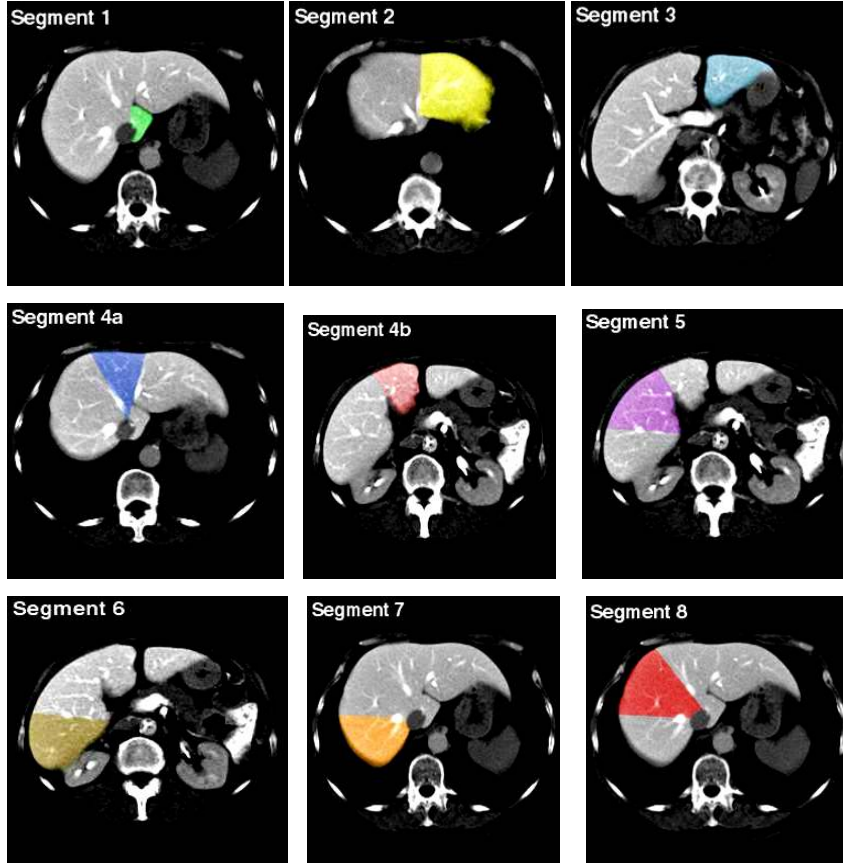
Orta hepatic ven	Sağ ve sol lobları birbirinden ayırır.
Sağ hepatic ven	Sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırır.
Sol hepatic ven	Sol lobu lateral ve medial segmentlere ayırır.
Kaudat lob ayrı bir segment olarak kabul edilmiştir.	

Günümüzde karaciğer'in segmenter anatomisini anlatan en popüler yaklaşım ilk defa Couinaud tarafından tanımlanan (Şekil 2.3) ve daha sonra Bismuth tarafından revize edilen (Şekil 2.4) numaralandırma sistemidir (20). Bu sınıflamada, hepatik ve portal venlerin üç boyutlu bir karaciğer içindeki dağılımları esas alınmaktadır. Orta hepatik ven, karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır, kaudat lob bu ayrımın dışında tutulur. Sağ hepatik ven, sağ lobu anterior ve posterior segmentlere, sol hepatik ven, sol lobu lateral ve medial segmentlere ayırır. Sağ ve sol portal ven dallarının transvers seyirleri esas alınarak, yukarıda tanımlanan her bir segment superior ve inferior segmentlere bölünür. Böylece 8 segment oluşturulmuş olur. Bismuth ise farklı olarak segment 4'ü superior (segment 4A) ve inferior (segment 4B) olarak ikiye ayırmıştır.



Şekil 2.3. Couinaud sınıflamasına göre KC'in segmental dağılımı.

(<http://hepatoloji.org/karaciger-segmental-anatomisi/> Source: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed.)



Şekil 2.4. Bismuth sistemine göre KC'in segmental anatomisi.

Sonuç olarak karaciğer'de toplam 8 adet segment ortaya çıkmaktadır. Bu segmentler, sol taraftan başlamak üzere, saatin dönüş yönünde numaralandırılmaktadır. Ancak, numaralandırılma işlemi 2 rakamından başlanarak yapılmaktadır. Bunun nedeni 1 rakamı ile kaudat lobun numaralandırılmasıdır. Uluslararası nomenklatüre uygunluk açısından, bu sınıflamada numaralandırma işlemlerinin Romen rakamları ile yapılması önerilmektedir (21). Çizelge 2.2 bu üç tanımlama ve birbirlerine karşı gelen anatomik segmentleri göstermektedir.

Çizelge 2.2. Karaciğer segmentleri ve terminolojik tanımlanması.

Anatomik Subsegmentler	Couinaud	Bismuth	Goldsmith / Woodburne
Kaudat lob	I	I	Kaudat lob
Sol lob lateral superior Subsegment	II	II	Sol lob lateral segment
Sol lob lateral inferior Subsegment	III	III	Sol lob lateral segment
Sol lob medial subsegment	IV	IVa, süperior IVb, İnferior	Sol lob medial segment
Sağ lob anterior inferior Subsegment	V	V	Sağ lob anterior segment
Sağ lob anterior superior Subsegment	VIII	VIII	Sağ lob anterior segment
Sağ lob posterior inferior Subsegment	VI	VI	Sağ lob posterior segment
Sağ lob posterior superior Subsegment	VII	VII	Sağ lob posterior segment

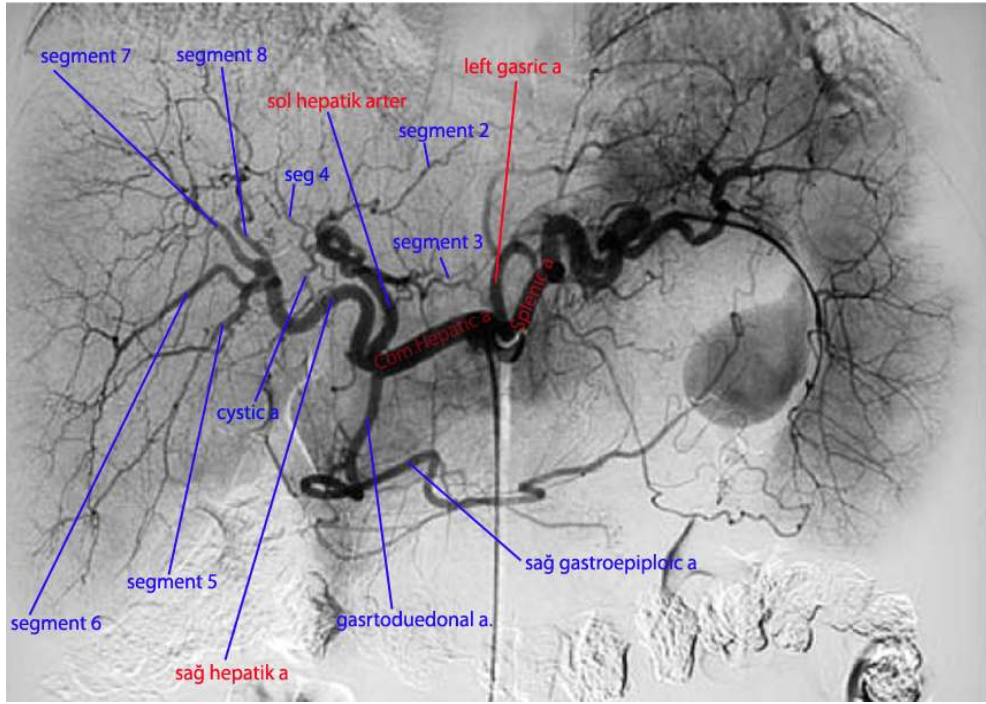
2.4.3. Karaciğerin peritoneal ligamanları

Falsiform ligaman peritonun iki tabakalı bir katlantısı olup, karaciğerden umblikusa doğru uzanır. Öne ve üst yüzeye doğru uzanırken ikiye ayrılır. Sağdaki katman koronar ligamanın üst bölümünü, soldaki katman ise sol triangular ligamanın üst bölümünü oluşturur. Koronar ligamanın sağa uzanan kısmı sağ triangular ligaman olarak da bilinir. Koronar ligaman karaciğerin peritonsuz çıplak yüzünü çevreler. Falsiform ligamanın orak şeklindeki serbest kenarı ligamentum teresi içerir ki, bu da içinde umblikal veni barındırır. İntrauterin dönemde umblikal ven ile karaciğere gelen oksijenize kan duktus venozus ile vena kava inferiora katılır. Doğumda kapanan duktus venozus fibröz bir bant haline gelir ve ligamentum venozum adını alır (17).

2.4.4. Karaciğerin beslenmesi ve hepatik arter anatomisi

Karaciğerin beslenmesi %75-80 oranında portal venden, %25-30 oranında hepatik arterden sağlanmaktadır. Karaciğerdeki tümörlerin beslenmesi ise tam tersi olarak %75-80 oranında hepatik arterden olmaktadır. Hipervasküler tümörler genellikle lobar ve bölgesel hepatik arter dallarından beslenmektedir (22). Y-90 mikroküre tedavisinde esas olarak karaciğerin beslenmesindeki bu özellikten faydalanılmaktadır. Hepatik arter trunkus çöliakusun bir dalıdır. Trunkus çöliakus abdominal aortanın ilk dalıdır. Trunkus

çöliakus daha sonra sol gastrik arter, splenik arter ve ana hepatik arter dallarına ayrılmaktadır. Ana hepatik arter daha sonra gastroduodenal arter ve arteria hepatica propria dallarına ayrılır. Arteria hepatica propria, ligamentum hepatoduodenale içinde seyredip vena porta hepatis ve duktus koledokus ile birlikte porta hepatis kadar uzanmaktadır. Burada sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılmaktadır. Karaciğer içerisinde ise segmenter dallarına ayrılır. Ayrıca hepatik arter; safra kesesine sistik arter (en sık sağ hepatik arterden ayrılmaktadır), falsiform ligamana falsiform ligaman arteri ve mideye sağ gastrik arter dallarını vermektedir. Sağ gastrik arter arteria hepatica propria, sol veya sağ hepatik arterden orjin alabilmektedir. Sol gastrik arter ile anastomoz yapmaktadır (23).



Şekil 2.5. Hepatik arter anatomisinin anjiyografik görünümü.

Hepatik Arter Varyasyonları: Normal hepatik arteriyel anatomi popülasyonda %55 oranında izlenmektedir. Terminolojide; organ kendini besleyen arter dışında başka bir arterden de besleniyorsa bu ikinci artere aksesuar arter, eğer besleyen arter normal anatomiden farklı bir yerden köken alıyorsa replase arter olarak adlandırılmaktadır. Toplumda %45 oranında arteria hepatica propria veya dalları ana hepatik arter dışında başka damardan kaynaklanmaktadır. Bu damarlar trunkus çöliakus, superior mezenterik

arter, sol gastrik arter, gastroduodenal arter veya direk abdominal aorta olabilmektedir. Bazen varyasyon olarak orta hepatik arter bulunmaktadır. Orta hepatik arter arteria hepatica propriadan, sağ veya sol hepatik arterden ayrılabilir (24). Y-90 mikroküre tedavisi intraarteriel olarak hepatik arterden uygulandığı için vasküler varyasyonlar; tedavi kararını, doz dağılımını ve hepatik anjiyografiyi (HA) etkileyeceği için mutlaka araştırılmalıdır.

En sık görülen hepatik arter varyasyonları (25):

1. Sağ hepatik ve orta hepatik arter ana hepatik arterden çıkarken, sol hepatik arterin sol gastrik arterden çıkması (%10-12).
2. Orta ve sol hepatik arter ana hepatik arterden çıkarken, sağ hepatik arterin superior mesenterik arterden (SMA) çıkması (%4).
3. Sağ, sol ve orta hepatik arterler ana hepatik arterden köken alırken, sol gastrik arterden aksesuar sol hepatik arterin ayrılması (%8).
4. Sağ, sol ve orta hepatik arter orijinleri ana hepatik arter iken, SMA'dan aksesuar sağ hepatik arterin ayrılması (%6).
5. Sağ, sol ve orta hepatik arterin SMA'dan ayrılması (%2.5).

2.4.5. Karaciğer venöz sistem anatomisi

Portal ven; splenik ven ve superior mezenterik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşmaktadır. Sağ ve sol portal ven olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Sağ, orta ve sol hepatik ven olmak üzere 3 tane **hepatik ven** bulunmaktadır. Kaudat lobu orta hepatik ven drene etmektedir. Hepatik venlerde akım sağ atriuma doğru iken portal venlerde sinüzoidlere doğru olmaktadır (26, 27).

2.4.6. Karaciğerin innervasyonu

Karaciğerin innervasyonu plexus hepaticus'tan olmaktadır. Karaciğeri saran periton sağ nervus frenikustan da lifler almaktadır ve bu nedenle periton kaynaklı ağrılar sağ omuza yansımaktadır (28, 29, 30).

2.5. Karaciğer Tümörleri

Karaciğer hepatosit, bilier epitelyum, vasküler endotel, kupffer hücresi, stellat hücreler (ito hücreleri), lenfoid hücreler ve nöroendokrin hücreler gibi değişik hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu hücrelerin herhangi birinden benign veya malign tümör oluşabilmektedir (Çizelge 2.3) (31). Her yıl yaklaşık bir milyon hasta primer veya metastatik karaciğer tümörü tanısı almaktadır (32). Karaciğer tümörleri primer benign, primer malign ve sekonder (metastatik) tümörler olarak üç başlık altında incelenmektedir.

Çizelge 2.3. Karaciğer tümörlerinin dağılımı.

Malign tümörler	Benign tümörler
- Primer	
1.Epitelyal	1.Epitelyal
• Hepatosellüler kanser (HCC)	• Hepatosellüler adenom
• Fibrolamellar kanser	• Fokal nodüler hiperplazi
• Hepatoblastom	• Hepatoblastom
• Kolanjiosellüler kanser	• Bilier kanal adenomu
• Kistadeno kanser	• İntrahepatik bilier papillomatozis
• Karsinoid tümör	• Nodüler rejeneratif hiperplazi
2.Mezodermal	2.Mezodermal
• Hemanjiosarkoma	• Hemanjiom (Kavernöz)
• Epitelyal hemanjioendotelyoma	• İnfantil hemanjioendotelyoma
• İndiferansiye sarkom	
• Lenfoma	
- Metastatik benign tümörler	

2.5.1. Primer karaciğer tümörleri

2.5.1.1. Hepatosellüler karsinom

Karaciğerin en yaygın primer tümörü olan Hepatosellüler Karsinom (HCC) hepatositlerden kaynaklanır. İnsidansı 20-200/100.000 arasındadır. Dünyadaki en yaygın beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü sebebidir (7,8,33,34). Dünya genelinde yılda 250 bin ile 1 milyon arasında insanın ölümüne yol açar. 5 yıllık sağkalım sadece %3-5 arasındadır (35). Altta yatan mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. Hepatit B taşıyıcılığı, tanımlanmış en yaygın risk faktörüdür (8,36). Kronik hepatit C enfeksiyonu, siroz, aflatoksine maruz kalma, diabetes mellitus ve hereditör hemokromatozis diğer tetikleyici faktörlerdir (8,37). Tanıda; karaciğer biyopsisi altın

standart yöntem olmakla birlikte; sıklıkla görüntüleme bulguları ve artmış serum alfa fetoprotein (AFP) düzeyi tanı koydurucu olmaktadır.

HCC’de ekspansil tümörler histolojik olarak iyi differansiye kanserler olduğundan büyümeleri yavaştır. İnvaziv tümörler ise hızlı büyürler ve az differansiyedirler. Ancak HCC’ler büyüme paternlerine göre sınıflandırılmazlar. Çünkü bazı HCC’ler hem ekspansil hem de invaziv özellik gösterirler (38).

HCC’nin portal vene invazyon eğilimi hepatik venlere ve safra yollarına invazyon eğiliminden daha sıktır. Vasküler invazyonlar çoğunlukla tromboz ile sonuçlanır (39).

Vaskülaritesi yüksek olan HCC’lerde kanlanma aktif proliferasyon alanında belirgin iken fibrozis ve nekroz alanlarında yoktur. Tümör içerisinde izlenen damar yapıları dallanma şeklindedir. Vasküler obstrüksiyon nekroz ve hemoraji sonucu kitle içerisinde avasküler alanlar gelişir. Arteriyoportall şantlar sık olarak karşımıza çıkar (40). Geç dönemde ekstrahepatik metastazlar oldukça sıktır. Hematojen metastazlar akciğere, sürrenal bezlere, gastrointestinal sisteme ve kemikleredir. Lenfatik yolla yayılım ise daha çok bölgesel lenf bezleri ile portal hilustadır.

En iyi tedavinin yapılabilmesi için etkin bir evrelemenin yapılması gerekir. HCC için evreleme; tümör özellikleri, altta yatan karaciğer hastalığı, sağ kalımı etkileyecek faktörleri içermelidir. HCC’li hastalar için tüm dünyada kabul edilen standart bir evreleme ve tedavi şeması yoktur. Bazı farklı evreleme sistemleri:

- TNM (Tümör/ Nod/ Metastaz) evreleme sistemi; tümör özelliklerini değerlendirir, karaciğer fonksiyonları ve diğer faktörler hakkında bilgi vermez.
- Okuda evreleme sistemi; tümör boyutu ve karaciğer fonksiyonlarını içerir (Çizelge 2.4)

Çizelge 2.4. Okuda klasifikasyonu; Okuda I: Pozitif faktör yok
Okuda II: 1-2 faktör pozitif
Okuda III: 3-4 faktör pozitif

Okuda klasifikasyon	Negatif	Pozitif
Tümörün karaciğer tutulumu	< %50	> %50
Asit	Yok	Var
Serum albumini	> 3 g/dl	< 3 g/dl
Serum bilirubini	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl

- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC); tümör evresi, karaciğer fonksiyonu, fiziksel durum ve kansere bağlı semptomlarla ilgili değişkenleri kullanır ve bir tedavi algoritmasında tanımlanmış dört evreyi birleştirir.
- Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score; Child Pugh sınıflaması (Çizelge 2.5), tümörün tek veya multifokal olması, tümör hacminin karaciğer hacminden %50 az veya çok olması, serum AFP düzeyi, portal ven trombozu olup olmamasına göre puanlama yapılarak prognoz tahmin edilmeye çalışılır (Çizelge 2.6)

Çizelge 2.5. Child-Pugh Skorlama: A: 5-6 puan, B: 7-9 puan, C:10-15 puan

Puanlar	1	2	3
Ensefalopati	Yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Protrombin zamanı	1-4	4-6	>6

Çizelge 2.6. CLIP klasifikasyonu.

CLIP Klasifikasyon	0 PUAN	1 PUAN	2 PUAN
Child-pugh sınıflaması	A	B	C
HCC karaciğer tutulumu	Tek < %50	Multipl < %50	Multipl > %50
Alfa-fetoprotein (ng/ml)	< 400 İU/dl	> 400 İU/dl	-
Portal ven trombozu	Yok	Var	-

- Ayrıca Japanese Staging System and Japan Integrated Staging (JIS) score, Chinese University Prognostic Index (CUPI), simplified (Vauthey) staging for HCC, Izumi TNM modification, French scoring system gibi evreleme sistemleri mevcuttur.

Evreleme sistemlerinden hiçbirisi evrensel olarak kabul edilmemektedir ve her merkez, bu kılavuzlarla kendi lokal şartlarını da göz önünde bulundurarak tedavi yaklaşımını belirlemeye çalışmaktadır.

HCC çoğunlukla kemoterapiye dirençlidir ve rezeke edilemeyen HCC -çoğu hastadaki düşük karaciğer rezervi ve yaklaşık %25'lere düşen portal ven akışı sebebiyle- kötü prognoza sahiptir. Karaciğerdeki tümör yükü, hastanın sağlığı ve sağkalımına başlıca tehdittir ve sistemik kemoterapinin etkisiz olması nedeniyle, hepatik arteriyel tedavileri içeren bölgesel, karaciğere yönelik terapiler; tümör yükünü azaltmak,

palyasyon sağlamak ve sağkalımı arttırabilmek için geliştirilmiştir. HCC'nin hepatik arter tedavileri için çok önemli bir özelliği tümör anjiyogenezi yüksek düzeyde olması ve en tipik hipervasküler tümör olmasıdır. Yoğun damarlanması olması, bu nedenle hepatik arterden çok kan alması nedeniyle transarteriyel tedavilere çok iyi yanıt vermektedir. Lokal bölgesel tedaviler sonrası görülen AFP yanıtı; radyolojik yanıt, progresyon ve sağkalımın güvenilir bir belirtecidir (34). Tedavi öncesi yüksek serum AFP değerleri olan hastalarda (200 ng/ml; NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guideline tarafından HCC için tavsiye edilen tanısal değer olarak gösterilir), tedavi sonrası düşüşler (%50'den fazla azalma) AFP 'nin RE tedavisine yanıtın değerlendirilmesi için önemli bir biyomarker olarak kullanılabileceğini gösterir (34, 41).

2.5.1.2. Kolanjiyelüler karsinom

Yetişkinlerdeki en sık ikinci primer karaciğer tümörüdür (42). Safra duktuslarından (periferik veya intrahepatik), hiler seviyesindeki safra yollarından veya ekstrahepatik safra yolları epitelinden gelişen malign tümördür. Daha sık olarak ekstrahepatik safra yollarından köken alır. İntrahepatik kolanjiyelüler karsinom tüm olguların %10'unu oluşturur (43). Major risk faktörleri, biliyer atrezi ve diğer biliyer anomaliler, intrahepatik kolelithiazis, Thorotrast maruziyeti ve paraziter enfestasyonlar (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*) ile sklerozan kolanjitir (44). Genellikle asemptomatik olması nedeniyle ileri evrelerde tanı konmaktadır. Küratif tedavisi cerrahidir, fakat sıklıkla ileri evrede yakalanması nedeniyle çoğu hastada cerrahi şansı kalmamaktadır. Kemoterapi seçenekleri ise sınırlıdır. 5 fluorourasil (5- FU) ve gemesitabin kombine veya tekli olarak kullanılabilir. Bu nedenle lokal ve bölgesel tedavi seçeneklerinin kullanımı giderek artmakla birlikte diğer karaciğer kanserlerinde olduğu gibi tedavide standart bir yaklaşım henüz mevcut değildir.

2.5.2. Metastatik karaciğer kanserleri

Karaciğer tümörlerinin primer ve metastatik oranı 1/20'dir. Metastatik neoplazmlar karaciğere 4 ayrı yoldan ulaşabilirler (45).

1. Portal venöz sistem
2. Lenfatik sistem
3. Hepatik arteriel sistem
4. Çevre organlardan direkt yayılma

Karaciğer özellikle gastrointestinal kanal kanserlerinden olmak üzere, kan yoluyla gelişen metastazların en sık görüldüğü organdır (Çizelge 2.7) (46).

Çizelge 2.7. Karaciğere metastazı sık görülen tümörler.

Primer Tümör	Karaciğer metastaz oranı (%)
Kolon	56
Pankreas	70
Mide	45
Özefagus	30
Akciğer	42
Meme	53
Böbrek	24
Prostat	13
Melanom	50

Kolorektal kanser (CRC) en yaygın gastrointestinal tümör ve gelişmiş ülkelerde en yaygın üçüncü malignitedir (47,48). Kolorektal kanserli hastaların, hayat boyu, yaklaşık %60'ında karaciğer metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm karaciğer metastazı nedeniyledir (49,50,51). Otopsi verileri kolorektal kanserli hastaların karaciğer hastalığı nedeniyle öldüklerini göstermektedir. Bu hastaların klinik seyirleri; karaciğer metastazlarındaki ilerlemenin etkilenen diğer bölgelere göre daha hızlı progresyon gösterdiğini ve prognozu fazlasıyla belirlediğini göstermektedir (49). Günümüzde karaciğere sınırlı veya karaciğer dominant hastalığı olan kolorektal kanserlerde, kemoterapi ve cerrahi seçeneğin olmadığı durumda özellikle Y-90 mikroküre ve diğer bölgesel tedavi yöntemlerinin anlamlı yarar sağladığı gösterilmiştir. Ek olarak Y-90 mikroküre tedavisi ile seçilmiş hasta grubunda tümör boyutu küçültülebilmekte ve küratif rezeksiyon veya ablasyon şansı olabilmektedir.

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) yavaş büyüyen, hormon salgılayan malignitelerin nadir görülen, heterojen bir grubudur. GEP-NET; midgut; mide, appendiks, rektum, ince bağırsak kaynaklı karsinoid tümör ya da pankreas adacık hücresi (örn, gastrinoma, insulinoma, glukagonoma, somatostatinoma ya da vazoaktif-intestinal-polipeptidoma) orjinli olabilir. Karsinoid tümörlerin %40-70 kadarı ileumdan kaynaklanır ve çoğunlukla karaciğer metastazı ile birlikte dir. Eğer karsinoid tümörler karaciğere metastaz yaparsa, yıkılamayan vazoaktif aminler -özellikle serotonin-diye, flushing, bronkokonstrüksiyon (wheezing) ve sağ kalp kapakçığı yetmezliği ile

karakterize karsinoid sendroma sebep olur. Ancak karaciğer metastazı olmasına rağmen hastalar asemptomatik de olabilirler. Beş yıllık sağkalım oranları karaciğer metastazı olduğunda %20'den azdır (52,53).

GEP-NET'te tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Karaciğerde agresif lokal tedaviler, semptomatik kontrol ve sağkalımda gelişme göstermektedir (52,54,55). Kemoterapinin ilave faydası hakkında fikir birliği yoktur. GEP-NET'de Y-90 mikroküre tedavisi unrezektable, özellikle nonfonksiyone metastazlarda tercih edilmektedir.

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanserdir. Meme kanserinde karaciğer birincil uzak metastaz alanı olmamasına karşın (hastaların %5-20'si), metastatik meme kanserli kadınların neredeyse yarısında karaciğer metastazı mevcuttur (56). Diğer metastaz alan bölgelerde hastalığın kontrol altında olduğu durumlarda, karaciğer lezyonları progresyon gösterebilir ve bölgesel tedavi endikasyonu doğurabilir. Meme kanserinde visceral metastazların gelişmesi -özellikle karaciğere- prognozun; kemoterapi, endokrin tedavi ve her ikisine de yanıtın kötü olacağının göstergesidir. Yüksek doz ve kök hücre destekli yoğun kemoterapi ile bile karaciğere metastaz kötü prognoza sahiptir. Lokal tedaviler, tümörün sayı ve büyüklüğüne göre sınırlı metastatik karaciğer hastalığında uygulanabilir (56).

Üveal traktın melanomları [oküler melanom (OM)] koroiddeki melanositlerden kaynaklanan nadir görülen malignitelerdir. Oküler melanom yüksek oranda karaciğere metastaz yapar ve tedaviye kötü yanıt verir (57).

2.6. Karaciğer Tümörlerinde Radyoloji

Karaciğer tümörlerinde radyoloji yöntemler; tanı, tedavi ve takip aşamasında son derece etkin rol oynar. Tanı amaçlı konvansiyonel tetkikler, ultrasonografi (US), BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET/BT tetkikleri kullanılır. Primer tümörün saptanmasının yanı sıra tümör yaygınlığı; çevre dokuların, lenf nodlarının, uzak organların tutulumu gösterilerek evreleme yapılır. Böylece tedavi doğru bir şekilde planlanabilir. Şüpheli durumlarda görüntüleme yöntemleri eşliğinde biyopsi alınabilir. Seçilmiş hastalarda lokal; perkütanöz ve transarteriyel tedaviler uygulanabilir. Hastanın genel durumu, tümör tipi, sayısı, yaygınlığı, ek hastalıkların varlığı gibi pek çok etken tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde rol oynar. Hastaya yapılan tedavi ne olursa olsun, tedavi cevabı ve yan etkilerinin değerlendirilmesinde radyolojik görüntüleme (direkt

grafi, US, BT, MRG ve PET/BT) yine temel yöntemlerdir. Gerekli durumlarda yeniden müdahale ya da farklı lokal tedavi alternatifleri denenebilir.

2.7. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

2.7.1. Cerrahi tedavi

Cerrahi; karaciğerin primer ve metastatik tümörlerinde tek küratif tedavi seçeneğidir. Ancak geç tanı, ekstrahepatik hastalık, karaciğer rezerv yetersizliği ve eşlik eden hastalıklar nedeni ile hastaların çok az bir kısmı cerrahi tedaviye uygundur. Karaciğer metastazlarında genellikle çok sayıda odak olması cerrahi rezeksiyonu sınırlar. Hepatoselüler karsinom ve kolorektal metastazlarda küratif cerrahi tedavi şansı olan hastalar %10-20 arasında değişmekle birlikte rezeksiyona giden hastalarda %57 gibi yüksek oranda rekürrens görülmektedir.

Transplantasyon primer karaciğer tümörlerinde uygulanabilir. Transplantasyonun rezeksiyona en önemli üstünlüğü hastalığın tekrarlama olasılığının çok daha düşük olmasıdır (8).

2.7.2. Konvansiyonel sistemik kemoterapi

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tüm hastalara kemoterapi uygulanabilir. Ancak özellikle primer karaciğer karsinomlarında sistemik toksisite nedeni ile hastalara yüksek doz verilememesi ve istenen tümör cevabının alınamaması nedeni ile tedavi olanakları kısıtlıdır. Doksorubisin ve 5-florourasil sistemik kemoterapi için yaygın kullanılan ajanlardır. Yaşam süresi hafif uzasa bile, kemoterapi bu hastalarda toksisiteye neden olmaktadır. Lai ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kemoterapiye cevap %8 oranında bulunurken, olguların %25'inde direkt kemoterapinin toksisitesine bağlı mortalite gelişmiştir (58).

HCC'de sistemik kemoterapi bu nedenle sınırlı kullanılır. Genellikle palyatif amaçlı olup, tümör büyümesini kontrol etmek ve kansere bağlı semptomları azaltmak hedeflenir. Bir multi hedef tirozinkinaz inhibitörü olan sorafenib'in ileri evre hastalıkta sağkalıma ek katkı sağladığı kanıtlanmıştır (59). Hastaların %5'inde parsiyel cevap oluşturabilir, sağkalım ve hastalığın progresyon süresini plasebo grubuna göre yaklaşık 3-4 ay uzattığı belirlenmiştir. Diyare, el-ayak-deri reaksiyonu, yorgunluk gibi yan etkileri mevcuttur ancak ilaca bağlı mortalite henüz bildirilmemiştir (59). Sorafenib dışında denenmekte olup FDA onayı almamış, faz 3 çalışmaları tamamlanmamış ilaçlar;

bevacizumab, cetuximab, erlotinib, sunitinib olarak sıralanabilir. Bu ilaçlardan cetuximab ve erlotinib ile tedavi edilen hastaların faz 2 çalışmalarda ortalama yaşam süreleri cetuximab için 9,6 ay ve erlotinib için 13 ay olduğu bildirilmiştir (60).

2.7.3. Radyoterapi

Normal karaciğer parankiminin radyasyon dozuna tümör dokusundan daha sensitif olması nedeni ile karaciğer tümörlerinde eksternal radyoterapi kullanımı kısıtlıdır. Tümörde etkin bir tedavi için 120 Gray doz uygulamak gerekirken; 35 Gray (Gy)'i aşan dozlarda radyasyona bağlı karaciğer hasarı meydana gelir (61). Radyoterapi uygulanan olguların %50'sinde radyasyon hepatiti gelişmektedir. Bu da karaciğer yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanmaktadır (62).

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity-modulated radiotherapy-IMRT) foton ışın profillerinin ayarlanmış akışı ile sonuçlanan karmaşık tedavi planlamasını ve dinamik radyasyon verilerek düzensiz biçimli yapıların ısınlanmasını uygun biçimde gerçekleştirebilen bir yöntemdir. Bu teknikte radyasyon yoğunluğu demet boyunca değiştirilmekte ve bu amaçla inverse tedavi planlama algoritmalarından yararlanılmaktadır. Inverse tedavi planlama işleminde, hedef ve kritik organlar ve istenen doz dağılımı tedavi planlama bilgisayarına tariflenmekte ve çeşitli demet kombinasyonları ile istenen optimal doz dağılımı elde edilmeye çalışılmaktadır. Özellikle HCC'de eksternal radyoterapi oldukça kısıtlı bir role sahiptir. HCC radyosensitif olmasına rağmen 35 Gy'i aşan dozlarda radyasyona bağlı anikterik asit, hepatomegali, karaciğer enzimlerinde yükselme meydana gelmektedir (63). Konvansiyonel lineer akseleratör sistemi ile geliştirilmiş Gama-knife ve Cyber-knife yeni stereotaktik, radyocerrahi sistemleridir. Solunum ve peristaltik hareketlerden doğan organ hareketleri nedeni ile radyoterapi normal dokulara da gereksiz doz verirken IMRT ile toksisite azaltılmış, lokal kontrol artmıştır (64).

2.7.4. Radyofrekans ablasyon (RFA)

Radyofrekans Ablasyon; radyofrekans enerjisinden yararlanılarak yumuşak doku tümörlerinin ablasyonu yani ısı ile tedavi edilmesidir. Alternatif akım (460 kHz frekanslı) kullanılarak lezyon içerisine yerleştirilen elektrodun ucunda iyonik ajitasyon oluşturulmakta ve dokuda sürtünmeye bağlı ısı artışı ve sonuçta koagülasyon nekrozuna kadar giden değişiklikler ortaya çıkmaktadır. RFA'da kullanılan elektrodların ucunda

bulunan termal sensörler sayesinde dokudaki empedans ve ısı artışı yakından takip edilebilmekte ve böylece oluşan ablasyonun, diğer birçok ablasyon yönteminden farklı olarak, hem büyüklüğü hem de şiddeti kontrol altında tutulabilmektedir. İşlem sonunda elektrodun geçtiği traktın ablasyonu sayesinde RF ablasyon tedavisi sonrası "seeding" riski büyük oranda ortadan kalkmaktadır. RFA için en ideal hastalar, çeşitli nedenlerle cerrahi rezeksiyon uygulanamayan, az sayıda (4'den az) ve küçük çaplı (3 cm'den küçük) lezyonu olan primer veya sekonder karaciğer tümörlü olgulardır. Özellikle çapı 2,5 cm'yi geçmeyen lezyonların tek bir termal ablasyon işlemi ile efektif olarak tedavi edilebildiği bildirilmektedir.

Lezyonun yerleşimi ve boyutları ile uygulayıcının deneyimine ve becerisine bağlı olarak RFA, perkütan yolla, laparoskopi eşliğinde veya cerrahi sırasında uygulanabilmektedir. En sık perkütan yolla ve çoğunlukla US, daha nadiren BT eşliğinde gerçekleştirilmektedir.

2.7.5. Hepatik arter tedavileri (transarteriyel yaklaşım)

Karaciğerin hem primer, hem de sekonder maligniteleri kanlanmalarını %90 oranında hepatic arterden sağlarlar. Ancak normal karaciğer parankimi %25 hepatic arterden, %75 ise portal venden beslenmektedir. İntra-arteriyel terapiler primer veya metastatik tümöre direk lokal tedavi imkanı sunar. Tedavi etkinliği yüksek, toksisiteleri düşüktür (66). İnfüzyon ve embolizasyon tedavileri bu temele dayanmaktadır. Sonuçta hepatic arterden yapılan tedavi selektif olarak tümörü etkilemektedir. Transarteriyel tedavi ;

- Hepatik artere kateter yerleştirilerek infüzyon tedavisi (HAC)
- Transarteriyel embolizasyon (TAE)
- Transarteriyel embolizasyon+kemoterapötik ajan enjeksiyonu (TAKE)
- Embolizasyon+radyasyon yayan tanecik enjeksiyonu (RE), olarak özetlenebilir.

HAC: Hepatik artere kateter veya cerrahi port yerleştirilerek belli sürelerde kemoterapi infüzyon tedavisi özellikle ABD'de belli merkezlerde yoğun olarak uygulanmış, ancak bugün diğer lokal ve bölgesel yöntemlerin sonuçlarının yüz güldürücü olması ve düşük komplikasyonlu olmaları nedeniyle yavaş yavaş terk edilmeye başlamıştır.

TAE: Tümörü besleyen hepatik arter dallarının, çeşitli embolizan ajanlar kullanılarak (polivinil alkol, gelatin sponge gibi), saf embolizasyon yapılmasıdır. Amaç, tümör dokusunun arteriyel beslenmesini keserek büyümesini durdurmaktır. Ne yazık ki, çoğu tümör metastazı iskemi ve hipoksiye çok dirençlidir. Bu yöntem, özellikle GEP-NET metastazlarında, karsinoid sendrom palyasyonunda son derece etkin olarak kullanılmaktadır (8).

TAKE: Saf embolizasyona ek olarak kemoterapötik ajanların da hepatik artere enjeksiyonudur. Periferik venlerden verildiğinde karaciğer tümörüne ulaşabilecek kemoterapi dozunun yaklaşık 100 katı doz direkt olarak lezyona verilebilir ki eklenen embolizasyonun hipoksik etkisi de tümörün nekroza uğrama şansını artırır. TAKE, temel olarak 2 şekilde yapılmaktadır:

- Lipiodol bazlı TAKE
- İlaç salan partiküller ile TAKE (8).

Klasik yöntemlerde kemoterapötik ajanın seçimi, dozaj, seyreltme, enjeksiyon oranı ve tedaviler arası zaman aralığı, embolizan ajanın seçimi ve embolizasyon derecesi standart değildir. Lipiodol, yağ bazlı bir radyolojik kontrast madde olup, HCC için son derece önemli bir özelliği vardır. Tümör içindeki kuppfer hücreleri lipiodolu diğer sağlam hücreler gibi alırlar ancak bırakamazlar. Bu da TAKE tedavisinde bir avantaj olarak kullanılır. Lipiodole radyoaktif iyot bağlanarak yapılan Iodine- 131 (131I)-Lipiodol ile transarteriyel embolizasyon, cerrahi yapılamayan HCC hastaları için bir downstaging tedavi seçeneğidir. Lipiodol karaciğerde bozunurken hastanın idrarında eser miktarda radyoaktif iyot saptanır. Radyoizotop alımını önlemek için tedavi öncesi tiroid dokusu, non-radyoaktif iyot aracılığıyla bloke edilmelidir. Radyoaktif 131I-Lipiodolün etkin yarılanma ömrüne bağlı olarak hastalar yaklaşık 10-14 gün hospitalize edilmelidir. Bu tedavi küçük, tek ve kapsüllü tümörler için daha etkindir ve tümör büyüklüğü arttıkça 131I-Lipiodol'e alınan cevap oranı azalır. Portal ven trombozlu hastalarda uygulanabilir (8, 67). Bundan ayrı olarak, klasik TAKE yöntemi, lipiodolu radyoaktif iyot yerine kemoterapi ile birlikte vermeye dayanır. Otuz yıldır uygulanan ve hepatik arter tedavilerinin temelini oluşturan da budur. Lipiodol, tümörün türüne göre farklı kemoterapi ajanları ile kombine edilerek hepatik artere verilir. İlaç salınımlı TAKE'nin de temeli budur.

Hasta seçimi, tümör yanıtı, tedavi teknikleri ile standart olmayan kemoterapötik ajan salınım ve lokal konsantrasyonunu içeren komplikasyonları olan klasik TAKE tekniklerinin yerini çoğunlukla, öngörülebilir farmokokinetiğe sahip, daha yüksek kemoterapötik ajan dozu ve tümör hücreleriyle uzayan temas zamanını sağlayan özgül kemoterapötik ajanlarla yüklü tanecikler (drug eluting beads: DEB) almaktadır (8,68).

TAKE çoğunlukla cerrahi yapılamayan tümörün palyasyonunda; cerrahi rezeksiyon, transplantasyon öncesi bridging tedavisi ve çok modellenli yaklaşım içinde yer alan diğer ablatif tedavilerin yanısıra kullanılır (8). TAKE tekniğinin en önemli sınırlaması, özgül kemoterapötik ajana yanıt verecek tümör tipinin ve yükünün, başarı oranı ile direkt ilişkisidir. 5 cm'den küçük tümör çapı, tümör dokusunun karaciğerde %50'den az yer kaplaması ve tek lobdaki tümör TAKE sonrası iyi prognozlidir. Diğer prognostik faktörler, AFP düzeyi, HCC tipi, tümör nodüllerinin sayısı, portal ven trombozu, tümör kapsülünün varlığı ve lipiodol tutulumun derecesi şeklinde sıralanabilir (8).

TAKE sonrası en sık görülen komplikasyon, kendini sınırlayan post-embolizasyon sendromudur. DEB ya da klasik yöntemlerle yapılan TAKE'de lokal olarak verilen kemoterapinin, bir süre sonra dolaşıma karışması nedeni ile sistemik etkileri kaçınılmazdır.

RE: Brakiterapinin bir başka çeşidi olan RE'de, TAKE'de kullanılan kemoterapötik ajan yerine radyasyon yüklü partiküller kullanılmasıdır. Dolayısıyla işlemin iki ayrı bileşeni vardır: Birincisi embolik partiküllerin taşıyıcı olarak enjeksiyonu ("embolizasyon") ve ikincisi radyasyonun bu embolik taşıyıcılar aracılığı ile uygulanması ("radyo").

Y-90 ile RE ilk klinik çalışmaları 1960'lı yılların başlarına dayanır bununla birlikte son 10 yıldır gittikçe daha yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (9).

Y-90 ile RE iki ana prensibe dayanır:

- i) Karaciğer tümörlerinin asıl beslenmesinin hepatik arter olması,
- ii) Tümör neovaskülaritesinin normal karaciğer dokusundan fazla olması nedeni ile verilen embolik partiküllerin normal dokudan ziyade tümörde tutulması (69).

Embolizasyon ile terapötik etki beklenmez. Embolizasyon ile yaratılacak hipoksi istenmeyen bir durumdur. Y-90 RE uygulaması transarteriyel kemoembolizasyona benzer şekilde taşıyıcı kısmı ve ablasyonu sağlayacak radyonüklid ajanın birlikte infüzyonu ile gerçekleştirilir. Bu tekniğin avantajları küçük hedef volümlere yüksek

radasyon dozları verilebilmesi, nisbeten düşük toksisitesi, mikroskopik hastalıkların tedavi edilebilmesi ve başka tedavilerle kombine edilebilmesidir. TAKE’de lokal olarak verilen kemoterapinin, bir süre sonra dolaşıma karışması nedeni ile sistemik etkileri kaçınılmazdır. Ancak Y-90 mikroküreler metabolize edilmezler (8, 70).

Y-90: Yttrium 89’dan nötron bombardımanı ile üretilen bir reaktör ürünüdür. Y-90 yüksek enerjili saf beta ışıınımı yapmaktadır. Beta partiküllerinin maksimum enerjisi 2.27 megaelektron volt (MeV), ortalama enerjisi 0.93 MeV’dir. Dokudaki maksimum erişim mesafesi 11 milimetre (mm), ortalama erişim mesafesi 2.5 mm’dir. Yarı ömrü 64.1 saattir. Kararlı hali zirkonyum 90’dır. Tedavi sonrası radyasyonun yaklaşık %94’ü ilk 11 günde dokuya verilmektedir. 1 gigabecquerel (GBq) başına total absorbe edilen radyasyon dozu 50 Gray (Gy)/kilogram (kg)’dır.

Y-90 mikroküre özellikleri: Y-90 ile bağlı mikroküreler hepatik arteriel dolaşıma verildiğinde boyutları nedeniyle kapiller yatakta kalmakta ve venöz dolaşıma geçememektedir. Böylece karaciğer içerisinde hapsedilmekte ve bu alanda radyasyona bağlı etkileri görülmektedir. Radyasyon uygulandığı bölgede; doku tipinden, tümör çeşidinden ve hücre siklusundan bağımsız olarak nekroza neden olmaktadır.

RE uygulamasında Yttrium-90 işaretli mikrokürelerin resin ve cam olmak üzere farklı iki farklı ticari formu bulunmakta olup, her iki ticari ürün ülkemizde de kullanılmaktadır.

1. SIR- Spheres[®] (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia)
2. TheraSphere[®] (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada).

SIR-Spheres[®] (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia): Resin bazlıdır. 29-35 mikrometre (µm) çapındadır. Düşük spesifik aktivitede yüksek sayıda mikroküre içerir. Küre başına 50 Bq aktivite içerir. Standart 3 GBq aktivite içeren tedavi dozları şeklinde teslim edilir. Her vialde 40-60 milyon küre içerir. SIR-Spheres[®] ilk kez 1980’li yıllarda Avustralya’da geliştirilmeye başlanmış ve 2002’de Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde resmi onay almıştır. Kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanseri ve nöroendokrin tümör başta olmak üzere karaciğere metastaz yapma potansiyeli yüksek olan kanserlerde kullanımı Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır (71,72,73). Bir ampuldeki partikül sayısı ile patent bir damarın embolik

oklüzyonuna sebep olabileceği için cam mikroküreye göre embolizan potansiyeli daha fazladır. Bu sebepten dolayı komplet portal ven trombozu (PVT) varlığında, mutlak kontrendikasyon kabul edilmemekle birlikte dikkatli olunmalı ve doz azaltımı yapılmalıdır (74,75).

TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada): Cam mikroküredir. Yüksek spesifik aktivitede az sayıda mikroküre içermektedir. 20-30 µm çapındadır. Tek vialde (3 GBq'lık aktivitede) 1.2 milyon mikroküre bulunur. Resin mikroküreye oranla 3 kat daha ağırdır ve küre başına 50 kat daha fazla spesifik aktiviteye sahiptir. Küre başına düşen aktivite 2.500 Bq'dır. 3, 5, 7, 10, 15, 20 GBq aktivite içeren formları mevcuttur. Doz hasta için belirlenen dozda sipariş edilir ve uygulama öncesi doz hazırlığı gerektirmez. Portal ven trombozu olan ya da olmayan hepatosellüler karsinom (HCC) olgularında kullanımı FDA onaylıdır.

Çizelge 2.8. Y-90 resin ve cam mikroküre özellikleri (71).

Mikrosferler	Yttrium-90 özellikleri				Ana madde	Yoğunluk (g/ml)	Çap (µm)	Uygulanan partikül miktarı (mg)	Uygulanan partikül sayısı	Standart doz (Mbq)	Mikrosfer başına aktivite (Bq)
	T1/2 (h)	Kesit alanı (barn)	β - enerji (keV)	Ortalama doku aralığı (mm)							
TheraSphere® (MDS Nordion Inc.)	64.0	1.3	2,280 (99.9%)	3.9	Cam	3.3	25±10	110	4,000,000	5,000	1,250-2,500
SIR-Sphere® (SIRTEX Ltd.)					Reçine	1.6	32±10	1,370	50,000,000	3,000	50

İyot-131 (I-131) Lipiodol (Iodine- 131 labeled iodized oil, Guerbet LLC, Bloomington, IN): I-131 ile bağlıdır. I-131 beta ve gama ışıınımı yapmaktadır. Fiziksel yarı ömrü 8 gündür. Atılımı üriner yolla olmaktadır. Vücutta normal iyot gibi davrandığı için I-131 lipiodol tedavisi sonrası tiroid bezi ile ilgili komplikasyonlar görülebilmektedir. Tiroid toksisitesinin en aza indirilmesi için mutlaka proflaktik tiroid bezi blokajı yapılmalıdır. Tedavi sonrası radyasyon güvenliği açısından ortalama 6 gün hastanede yatış gereklidir. I-131 lipiodol tedavisi karaciğer kanserlerinden sadece HCC'nin lokal tedavisinde kullanılmaktadır (76). Raoul JL ve ark. (77) I-131 lipiodol ile

transarteriel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisini karşılaştırmış ve I-131 lipiodol tedavisinde genel sağkalım oranlarını 6. ayda, 1., 2., 3. ve 4. yılda sırasıyla %69, %38, %22, %14 ve %10; TAKE grubunda sırasıyla %66, %42, %22, %3 ve %0 olarak bildirilmiştir. Her iki tedavi grubunda benzer yanıt oranları bulunmakla birlikte I-131 lipiodol grubunda ciddi yan etkilerin daha az olduğu gözlenmiştir.

Rhenium-188 (^{188}Re) 4- hexadecyl-1, 2, 9, 9-tetramethyl-4, 7-diaza-1, 10-decanethiol-labeled iodized oil: ^{188}Re , yarı ömrü 16.9 saat olan kısa yarı ömürlü bir radyoizotoptur. Maximum enerjisi 2.1 MeV olan yüksek enerjili beta ve 155 kiloelektro voltluk (keV) düşük enerjili gama ışıması yapmaktadır. Son zamanlarda inopere HCC'li olgularda bölgesel tedavide kullanılabilirliği araştırılmaktadır. Mevcut çalışmalarda ciddi yan etki potansiyelinin düşük olduğu bildirilmiştir (76).

Holmium- 166/ Chitosan Kompleksi (Milican; Dong Wha Pharmaceutical Co, Seoul, Korea): Holmium-166 yarı ömrü 26.8 saat olan, beta ve gama ışıması yapan bir radyonükliddir. Beta ışınları tedaviye, gama ışınları görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Holmium-166 chitosan ile kompleks halinde bulunmaktadır. Chitosan kitin derivativesidir. Asidik ortamda sıvılaşp jelimsi kıvam alma özelliğinden dolayı embolizan etki göstermektedir (76). Kim JK ve ark. (78) faz 2b çalışmada; özellikle 3 cm'den küçük tek lezyonu olan HCC olgularında bölgesel tedavide holmium- 166/ chitosan kompleksinin kullanılabileceğini bildirmiştir. Çalışmada 17/ 40 hastada tedaviye anlamlı yanıt saptanırken 3. yıldaki sağkalım oranı %65.3 olarak bulunmuştur. 2 hastada geçici kemik iliği depresyonu görüldüğü belirtilmiştir.

2.8. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Y-90 ile RE multidisipliner yaklaşım gerektiren bir tedavi yöntemi olup, hasta seçimine nükleer tıp, girişimsel radyoloji, hepatoloji, medikal onkoloji ve cerrahi uzmanlık alanlarının bulunduğu tümör konseylerinde tartışılarak karar verilmesi önerilmektedir (79).

RE işlemi yapılabilmesi için hastaların belli kriterleri karşılaması gerekmektedir ve hastalar aşama aşama incelenir. RE yapılacak hastalar öncelikle endikasyon açısından değerlendirilir. Cerrahi ya da perkütan ablasyon tedavileri için uygun hastalarda RE tercih edilmemelidir. Uygun endikasyonlu hastalar klinik, laboratuvar ve görüntüleme

yöntemleri ile incelenir. Hastanın genel durumunun, kan değerlerinin anjiyografi yapılabilmesi için de uygun olması gerekir. Görüntüleme yöntemleri karaciğer dışı metastazları belirlemek ve karaciğerdeki tümör yerleşimi, büyüklük ve sayısını saptamak amacıyla yapılır. Sonraki aşama hazırlık anjiyografisidir; hepatik arteriyel anatomi, anatomik varyasyonlar belirlenir. Bu seansta Y-90 yüklü partiküller gibi hareket eden Teknisyum-99m ile işaretli MAA enjeksiyonu ile RE tedavisinin karaciğerde dağılımı ve olası gastrointestinal ve pulmoner şantların varlığı ve nisbi oranı tespit edilir. Ekstrahepatik şantlar kapatılarak hepatik sirkülasyon izole edilir. Pulmoner şant oranı hesaplanır. Sirspheres ile RE yapılabilmesi için pulmoner şant oranının %20'nin altında olması gerekir. Aksi durumda, radyasyon pnömonisi riski nedeniyle işlem yapılmaz. Pulmoner şant oranı %10-20 arasında ise doz azaltımı gerekir. Bu aşamayı da geçebilen hastalara RE tedavisi uygulanır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için de hastalar klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilir.

2.8.1. Klinik ve laboratuvar

RE için hasta seçim kriterleri genel olarak, kemoembolizasyonunkine çok benzerdir (80). Hepatik arter tedavilerine hasta uygunluğu için bakılan faktörler şu şekilde sıralanabilir (81).

- Arteriyel kateterizasyon ve selektif viseral kateterizasyon için yeterli koagülasyon parametreleri, yeterli kemik iliği fonksiyonu (granülosit sayısı, >1,500/l; platelet sayısı, >75,000), ve akciğer fonksiyon testleri.
- Yeterli karaciğer fonksiyonu (bilirubin <2.0 mg/dl), ciddi karaciğer enzim yüksekliği olmaması [normalin üst sınırının beş katından az glutamik oksaloasetik transaminaz, glutamik piruvik transaminaz (GGT) ve alkalin fosfataz].
- Yeterli böbrek fonksiyonu [GFR (glomerüler filtrasyon hızı) >60 ml/dk], işlem öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara N-asetil sistein ile intravenöz (IV) hidrasyon uygulanması.
- Performans statusunun ECOG skalasına göre <2 olması.

Çizelge 2.9. ECOG performans skorlaması (7).

ECOG Performans Skoru	Tanımlama
0	Asemptomatik (Tamamen aktif)
1	Semptomatik, fakat tamamen ayakta (Zorlu fizik aktivitede kısıtlama mevcut)
2	Semptomatik, %50'den daha az yatakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir)
3	Semptomatik, %50'den daha fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanır)
4	Yatalak
5	Ölüm

Y-90 mikroküre tedavisi için kabul ve dışlama parametrelerimiz, literatür verileri eşliğinde, aşağıda özetlenmiştir (82-85):

Genel kabul parametreleri

- Beklenen yaşam süresinin 3 aydan uzun olması,
- Karaciğerde sınırlı veya karaciğer dominant hastalık olması,
- Portal vende parsiyel veya lobar invazyon olması,
- % tümör yükünün %50'den az olması,
- Cerrahi tedaviye uygun olmayan olgular,
- Child- Pugh sınıflaması A veya sirotik hastalarda erken dönem B olması,
- Serum ALT ve AST değerlerinin normalin 5 katının altında olması,
- Serum bilirubin değerinin < 2 mg/dl olması,
- Serum albumin değerinin > 3 mg/dl olması,
- Hastanın minimal komorbiditesinin olması şeklinde sıralanabilir.

HCC'de kabul parametreleri

- Biopsi ile HCC tanısı konulması,
- Serum AFP değerinin > 400 mg/L olması veya görüntüleme ile HCC tanısı konulması,
- Viral veya alkolik siroz öyküsü olması,
- Başlangıç radyofrekans ablasyon (RFA), karaciğer segmentektomisi veya TAKE tedavisi yapılmış olmasıdır.

Metastatik kolorektal kanserlerde kabul parametreleri

- Serum CEA değerinin > 2.5 mg/L olması,
- İlk basamak standart sistemik kemoterapi alması,
- ECOG performans skorunun 0- 2, Karnofsky indeksinin % $\geq$ 60 olması şeklindedir.

Dışlama parametreleri

1. Akciğere şantın %20 ve üzerinde olması,
2. Gastrointestinal sisteme anjiografi ile düzeltilemeyen kaçak saptanması,
3. ECOG performans skorunun 3 veya 4 olması,
4. Beklenen yaşam süresinin 3 aydan kısa olması,
5. Total bilirubin düzeyinin >2 mg/ dl olması,
6. Cerrahi tedavinin uygun olması,
7. Karaciğerin majör hastalık alanı olmaması,
8. Çöliak anjiografi yapılmasını engelleyecek düzeyde vasküler oklüzyon ve/ veya varyasyon olması,
9. Yüksek ateşle giden ciddi enfeksiyon varlığı olarak sayılabilir.

Akciğere şantın %20 ve üzerinde olması ve gastrointestinal sisteme anjiografi ile düzeltilemeyen kaçak saptanması Y-90 mikroküre tedavisi için mutlak kontrendikasyonlardır. Diğer sayılan maddeler tedavi için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır.

2.8.2. Görüntüleme yöntemleri

Karaciğer dışı metastazları belirlemek ve karaciğerdeki tümör yerleşimi, büyüklük ve sayısını saptamak amacıyla, bütün hastaların BT görüntüleme veya F18-FDG PET/BT (F18-fluoro-deoksi-glukoz pozitron emisyon bilgisayarlı tomografi) taraması ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Karaciğer Dinamik BT ve BT Anjiografi: Bu aşamaya kadar uygun olan tüm hastalara karaciğer dinamik BT ve BT anjiografi yapılması önerilmektedir. Dinamik BT ve BT anjiografi HA ve tedavi planı için yol gösterici olmaktadır.

2.8.3. Hepatik anjiyografi ve ekstrahepatik akım saptanan damarların embolizasyonu

2.8.3.1. Hepatik anjiyografi (HA)

Hepatik anjiyografi, RE için bir hasta aday olarak seçildiğinde rutin olarak yapılan bir uygulamadır. Hepatik arteriel anatomiye göstermek, tedavi planını yapmak, gerekli görülen hastalarda özellikle GDA'yı embolize etmek ve tedavi planına uygun olarak hepatik artere Tc-99m MAA verilerek olası ekstrahepatik kaçakları göstermek için Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından HA yapılır. Ayrıca HA ile lezyonların kontrast tutulumu (hipervasküler tümör) değerlendirilir. Teknik olarak, 4 veya 5 French tanısal kateter kullanılarak standart visseral anjiyografi yapılır. Abdominal aortogram'ın ardından, süperior mezenterik arterden ayrılan aksesuar ya da replase hepatik arter varlığını değerlendirmek için süperior mesenterik arter enjeksiyonu uygulanır. Portal venin durumunu/patent olup olmadığını değerlendirmek için geç venöz faz görüntüler de elde olunur. Hepatik arteriyel akımı değerlendirmek için çölyak trunkus selektif olarak kateterize edilir. Çölyak arter enjeksiyonunu takiben, genellikle 2.7 F mikrokater sistem ile kuvvetli enjeksiyonla selektif sağ ve sol hepatik anjiyografinin uygulanması gereklidir. Bu selektif kateterizasyonlar ile mezenterik arter anatomisindeki varyasyonlar tanımlanır ve sağ gastrik, gastroduodenal veya falsiform arter gibi ekstrahepatik damarların profilaktik embolizasyonu yapılabilir. Tanımlanabilecek ve profilaktik embolizasyon gerekebilecek diğer damarlar supraduodenal, retroduodenal, sol inferior frenik, aksesuar sol gastrik ve inferior özofajiyal arterdir. Radyoembolizasyon öncesi mezenterik arter anatomisinin tanımlanması için detaylı teknik protokol literatürde mevcuttur (74).

Hepatik arteriyel anatomi haritalandıktan sonra, Y-90 tedavi uygulanması planlanan yerden selektif arteriyografi yapılır. Optimal değerlendirme için veya tedaviye engel olabilecek kateter/kılavuz telin indüklediği vazospazmdan kaçınmak için, özellikle damarlar kalibre olarak küçükse veya belirgin tortüözite gösteriyorsa mikrokater enjeksiyonu önerilir. Kateterin istenen bölgede konumlandırılmasını takiben tümör aracılığıyla olabilecek akciğere şant varlığı belirlenmelidir. MAA partikülleri, 35 nm ortalama çapta olup, 10-60 nm arası büyüklüktedir. Tc-99m MAA taraması herhangi bir gastrointestinal kaçağın varlığını göstermek için de faydalıdır. Önerilen ilgili tüm damarlar embolize edildikten sonra MAA enjeksiyonu yapılmasıdır. Olabilecek şantların

değerlendirilmesi, hekime, tedavi esnasında mikroküre dağılımındaki belirsizliği en aza indirme imkanı verir.

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 anjiyo ihtiyacının 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 2 ayrı mikrokateter 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 verilebileceği ve verilmesinin uygun olacağı dikkate alınmalıdır (74).

2.8.3.2. Ekstrahepatik akım saptanan damarların embolizasyonu

Radyoembolizasyon uygulanırken hepatik damar sisteminin belirlenmesi ve izolasyonu kritiktir. Ciddi komplikasyonlardan biri, Y-90 partiküllerinin, karaciğer dışına çoğunlukla da gastrointestinal sisteme kaçacağı sonucu ciddi gastrit ve hatta ülserle sebep olmasıdır. Çoğu gastrik ve duodenal ülserler medikal olarak tedavi edilebilmesine rağmen, zaman zaman cerrahi müdahale gerekir. Yan etki olarak gastrointestinal ülser ya da radyasyon gastritinden şüphe edildiğinde, ülserin varlığı, lokasyonu ve büyüklüğünün değerlendirilmesi için hastaya endoskopi yapılmalıdır. Standart gastrointestinal ülserlerin tersine, radyoembolizasyon sonucu oluşan ülser; serozal yüzeyden kaynaklanır, bu da ülserin iyileşebilirliğini ya da endoskopi ile görülebilirliğini azaltmaktadır. Yani, hedef dışı Y-90 uygulaması riskinin en aza indirilmesi için her çaba sarfedilmelidir.

En büyük ekstrahepatik damar gastroduodenal arterdir (GDA) ki duodenum, pankreas ve mideye dal vermesi beklenir. Hepatik arter enjeksiyonu sırasında Y-90 mikrokürelerinin geri akımından gastrointestinal sistemi korumak için GDA'nın rutin embolizasyonu önerilir. Belirlenecek diğer bir önemli damar da sağ gastrik arterdir. Orijininin değişken olması ve hepatik arterin herhangi bir yerinden kaynaklanabilmesine rağmen, sağ gastrik arter en sık sol hepatik arterden orijin alır. Katastrofik mide ülserinin önlenmesi için sağ gastrik arterin embolizasyonu da ayrıca önerilir. Sağ gastrik arterin

antegrad katerizasyonu yapılamazsa, bazı hastalarda görülebilen sol gastrik arterle anastomoz aracılığı ile sol gastrik arterden retrograd katerizasyonun yapılabilir. Radyoembolik tedaviye engel olabilecek daha birçok değişik hepatik arteriyel varyasyonlar ve aksesuar damarlar vardır (74,86). Y-90 mikroküre ile karaciğer tümör tedavisinde ayrıntılı hasta hazırlığı gereklidir. Falsiform arter, supraduodenal arter ve sistik arterin de ilk anjiyografi ile belirlenmesi gerekir. Safra kesesi kan akımı sadece sistik arterden sağlanmaz; safra kesesi gövdesine perforanlar ile, hepatik parankim ve GDA yoluyla da olur (86). Radyoembolizasyon yapılması durumunda Y-90 infuzyonunun sistik arter korunarak distalden uygulanması ideal olmasına rağmen bu, çoğunlukla mümkün olmaz. Radyasyona bağlı kolesistit insidansı çok düşük olması nedeniyle, sistik arterin profilaktik embolizasyonu rutin olarak önerilmez. Bununla birlikte büyük sistik arterle karşılaşıldığında profilaktik embolizasyon yapılabilir (74).

2.8.4. Doz hesabı

Y-90 mikroküre tedavisinde doz hesabı için; vücut yüzey alanı (body surface area, BSA), partiyon ve ampirik metod kullanılmaktadır. Biz çalışmamızda vücut yüzey alanı (body surface area, BSA) ve partiyon metodunu kullandık.

Ampirik metod; Tümör yükünün, karaciğere oranına göre sabit doz verilmesini ifade etmektedir. Tümör yükü, karaciğer volümünün %25'inden azsa 2.0 GBq, %25-50'si arasında ise 2.5 GBq ve %50'sinden fazla ise 3.0 GBq sabit doz verilmektedir (Bkz. Çizelge 2.10). Akciğere şantın %10'dan fazla olduğu durumda doz azaltımı yapılmaktadır.

Çizelge 2.10. Ampirik metod ile doz ayarlaması.

% Tümör Yüğü	Önerilen Y-90 Mikroküre Dozu
> %50	3.0 GBq
%25-50	2.5 GBq
< %25	2.0 GBq

BSA metodunda; Hastanın BSA değeri ve % tümör yükü kullanılarak uygulanacak doz hesaplanmaktadır. Dünyada en fazla kullanılan yöntemdir. Karaciğer volümünün fazla veya akciğer şant oranının %10-20 arasında olduğu durumlarda dozun azaltılması gerekmektedir. Tedavi için % tümör yükünün %50'nin altında olması şartı

aranmaktadır. Tüm karaciğere tedavi uygulamalarında genellikle 1.3-2.5 GBq arasında doz verilmektedir. BSA metodunda kullanılan formüller:

1) $BSA (m^2) = ([Boy (cm) \times Kilo (kg)] / 3600)^{1/2}$ (Mosteller formülü)

2) % Tümör Yüğü = $\frac{Tümör volümü \times 100}{(Total karaciğer volümü + Tümör volümü)}$

3) Aktivite (GBq) = $(BSA - 0.2) + (\% Tümör Yüğü / 100)$

Partisyon metodunda; Normal karaciğer parankimi ve akciğere güvenli radyasyon dozları belirlenip limitleri geçmeyecek şekilde maksimum aktivite verilmektedir. Normal karaciğer parankimine verilecek radyasyon dozu, normal karaciğerde 80 Gy'i, karaciğer sirozunda 70 Gy'i geçmemelidir. Akciğere uygulanan doz 30 Gy'i geçmemelidir. Eğer doz hesabında partisyon metodu kullanılacaksa mutlaka tüm tümörlerin volümü doğru olarak hesaplanmalı ve 100-110 Gy arasında hedef alan dozu tayini yapılmalıdır (87,88).

2.9. Radyoembolizasyon İşlemi

Girişimsel Radyoloji departmanında hepatik anjiyografi ile katater pozisyonu tedavi öncesi değerlendirme ve Tc-99m MAA sintigrafisi amacı ile yapılan anjiyografideki katater pozisyonu ile aynı olacak şekilde yerleştirildikten sonra tedavi için hesaplanan Y-90 mikroküre dozu karaciğere infüzyon yolu ile verilmelidir. Hepatik anjiyografi tamamlandıktan sonra karaciğerdeki Y-90 mikroküre dağılımını, herhangi bir ekstrahepatik kaçak olup olmadığını görmek için, Brehmsstrahlung radyasyonundan faydalanılarak karaciğer spot ve SPECT görüntüsü alınmaktadır. Tedavi uygulanan hastalarda gama kamera altında medium enerji kolimatör kullanılarak 50 keV ($\pm 20\%$ pencere aralığı), 150 keV ($\pm 20\%$ pencere aralığı) ve 295keV ($\pm 20\%$ pencere aralığında) olmak üzere üç ayrı enerji pikinde, 256x256 matrisde karaciğer bölgesinden anterior ve posterior olacak şekilde statik görüntüler kaydedildi. Ayrıca karaciğer bölgesinden 64x64 matrixde 30'ar sn süreli toplam 64 görüntü projeksiyonunda SPECT görüntüler alındı. Bremsstrahlung görüntüleme; yüksek enerjili yüklü parçacıklar, ilerledikleri ortamda herhangi bir atom çekirdeğine yaklaştıkları zaman çekim etkisinden dolayı hız kaybedip, ilerledikleri rotadan saparlar. Bu sırada parçacık tarafından kaybedilen enerji,

ortama X-ışını salınımı olarak verilir. Bu olay Almanca karşılığı frenleme ışıını anlamına gelen Brehmstrahlung olarak adlandırılır. Brehmsstrahlung, X-ışını tüplerinde temel ışın oluşturma mekanizmasıdır. Nükleer tıp uygulamalarında ise gama ışıını olmayan Y-90 gibi saf beta yayıcı ajanların alternatif görüntülenme yolu olarak kullanılır. Gama kamera ile beta parçacığının içinde bulunduğu doku ile etkileşimi sonucu oluşan Brehmstrahlung X ışınları yakalanarak, uzaysal çözünürlüğü çok iyi olmamakla birlikte görüntülenebilmekte ve saf beta yayıcı radyofarmasötüğün hasta üzerindeki biyodağılımı konusunda kabaca bilgi verebilmektedir (89).

2.10. İşlem Sonrası Değerlendirme

Hastaların tedaviden sonraki 1., 2., 4. hafta, 1. ay ve 3. aylarda değerlendirilmesi daha sonraki dönemlerde de 3'er aylık periyotlarla takibi önerilmektedir. Bu takiplerde karaciğer fonksiyonları, tümör yükü ve tedavi yanıtı; laboratuvar testleri ve görüntüleme metodlarıyla yapılabilmektedir.

2.11. Görüntüleme İle Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Tedavi yanıtı BT, F18-FDG PET/BT ve MRG ile değerlendirilebilir. BT tümörün anatomik özelliklerini; lezyon boyutunu ve kontrastlanma derecesini gösterirken; F18-FDG PET metabolik aktivitesini tanımlar. Difüzyon ağırlıklı MRG ile de canlı ve nekrotik doku ayırımı yapılabilir. Tümör yanıt değerlendirmesi için, F18-FDG PET/BT'nin ya da fonksiyonel MRG'nin (difüzyon-ağırlıklı sekans ile) tedavi sonrası değerlendirmenin bir parçası olması önerilir (75,90,91).

Çizelge 2.11. Tedaviye yanıt değerlendirmesi için görüntüleme kriterleri (73)

TEDAVİYE YANIT	BT			F-18 FDG
	RECIST (boyut)	WHO (boyut)	EASL (nekroz)	Lezyon Uptake'i
Tam Yanıt	Lezyonların yok olması	Lezyonların yok olması	Total nekroz	Yok
Parsiyel Yanıt	≥ %30 azalma	≥ %50 azalma	≥ %30 artış	Azalmış
Stabil Hastalık	< %30 azalma veya < %20 artış	< %50 azalma veya < %25 artış	Uygulanabilir değil	Aynı
Progresif Hastalık	≥ %20 artış veya yeni lezyonların ortaya çıkması	≥ %25 artış veya yeni lezyonların ortaya çıkması	Uygulanabilir değil	Artmış

BT: 2000 yılına kadar, tümör redüksiyonunun hesaplandığı iki boyutlu anatomik ölçümleri kullanan Dünya Sağlık Örgütü kriteri [World Health Organization (WHO)] standarttı. Ancak 2000 yılında, tek en uzun tümör çapının ölçümüne dayalı, RECIST olarak da bilinen yeni ilkeler benimsendi. EASL, kontrastlı BT'de kontrastlanmayan alanların; embolizasyon sonrası canlı olmayan doku ve nekroz alanı (hücrel ölüm ve koagülatif süreç) açısından değerlendirilmesi konusunda önerilerde bulundu (41).

BT'de sadece geleneksel boyut kriterinin (WHO ve RECIST) kullanımı, RE tedavisine yanıtı değerlendirmede yetersiz kalır. Bazı lezyon boyutları tedavi sonrası artmasına rağmen bu lezyonlar ciddi nekroza uğrarlar. Nekroz genellikle tedaviden hemen sonra oluşur ve oluşuktan sonra lezyon boyutunda azalma da izlenir. Nekroz, tedavi sonrası erken dönem hasta takibinde yanıtın değerlendirilmesinde boyut kriterine kıyasla daha güvenilir görülmektedir.

Difüzyon ağırlıklı MRG: MRG ile su moleküllerinin hareketini ve hücrel bütünlüğü tarayan apparent diffusion coefficient (ADC) değerlerini ölçülebilir. Canlı tümörler, su moleküllerinin hareketliliğini sınırlayan intakt hücre zarlarına sahiptir ki bu, düşük ADC değerine karşılık gelir. Diğer taraftan, hücrel nekrozda hücre zar bütünlüğünün bozulması; su moleküllerinin hareketinin artmasına imkân verir ve ADC değerinde artış meydana gelir. Bu nedenle, ADC değerleri tümörün mikrostrüktürel canlılığını ifade eder (92).

F18-FDG PET/BT: Tedavi sonrası tümör dokusundaki morfolojik değişikliklerin ortaya çıkması ilk 3 aylık dönemde çok belirgin olmadığından erken dönemde BT ve MRG gibi radyolojik yöntemler ile tedavi yanıtının değerlendirilmesi güçtür. Pozitron emisyon tomografisi morfolojik görüntüleme metotlarına göre lokal veya sistemik tedavilerin tümör dokusu üzerindeki metabolik etkisini erken dönemde göstermede üstündür (93, 94). Ancak farklı tümör tiplerinin FDG afinitesi de farklılık gösterir. Akciğer kanserleri, Kolorektal tümörler, lenfoma, melanom, baş-boyun tümörleri, meme kanseri gibi malignitelerde oldukça yüksek glukoz metabolizması gözlenirken agresif tip olmayan HCC ve iyi diferansiye nöroendokrin tümörler FDG tutulumu göstermeyebilirler. Somatostatin reseptör sintigrafi ve galyum-68-DOTATOC PET/BT nöroendokrin tümörlerde metabolik görüntülemeye olanak sağlar (95).

BT değerlendirmesine nekroz kriterinin dahil edilmesi ve bunun F18-FDG PET ile korelasyonu, tek başına boyut kriterine kıyasla, karaciğer metastazlarının Y-90'a terapötik yanıtın daha doğru değerlendirilmesini sağlar. F18-FDG PET/BT tek başına BT ya da FDG-PET'ten daha üstündür.

Hipovasküler tümörlerde F18-FDG PET metabolik aktivitedeki azalmayı gösterdiğinden tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde BT'den daha iyidir. Ancak küçük lezyonların saptanmasında sınırlı duyarlılığa sahiptir.

PET tekniğinin genel limitasyonlarından kaynaklanan kısıtlı rezolüsyon, scatter ve atenüasyon nedeniyle RE sonrasında optimal tedavi yanıtı değerlendirmede PET/BT ve MRG birlikte kullanılmalıdır (96).

PET görüntülemelerinde radyofarmasötik tutulumunun fizyolojik olarak yorumlanmasında görsel değerlendirme ve standardize uptake değeri (SUV) kullanılır. SUV; uptake'i değerlendirmek için kullanılan, enjekte edilen radyofarmasötik dozu ve hasta kilosuna bağımlı semi- kantitatif bir parametredir (97).

$$SUV = \frac{[mCi/mL \text{ (düzeltilmiş bozunma) dokuda}]}{[Enjekte edilen doz (mCi) / vücut ağırlığı (gram)]}$$

Avrupa Kanser Tanı ve Tedavi Organizasyonu (EORTC) tarafından metabolik yanıt kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterlerde tedavi öncesi ve sonrasında standardize uptake değerleri (SUV) değişimine göre tam ya da kısmi yanıt veya progrese hastalık olarak sınıflandırmalar yapılabilir (96) (Çizelge 2.12).

Çizelge 2.12. Metabolik yanıt kriterleri (EORTC).

Tam Yanıt	Geri plan aktivitesinden ayırt edilemeyen FDG tutulumu
Kısmi Yanıt	SUV'da %25'den fazla azalma
Stabil Hastalık	SUV'da değişiklik yok veya %25'den az azalma/artış
Progresyon	En az bir lezyonda SUV da %25'den fazla artış ya da yeni lezyon

2.12. Tedavi Komplikasyonları

RE tedavisinde etkin sonuç ve tedaviye özel komplikasyonlardan kaçınmak multidisipliner çalışma ve bilgi gerektirmektedir. Y-90 mikroküre tedavisi toksisitesi az, iyi tolere edilebilen bir tedavidir (98). Tümör dışı karaciğer parankiminin yüksek dozda radyasyona maruz kalması karaciğer toksisitesine neden olmaktadır. Normal karaciğer parankimi için müsaade edilen doz maksimum 80 Gy'dir.

RE tedavisinin en sık komplikasyonları;

- Hedef dışı embolizasyon (pankreatit, gastrointestinal ülserler, kolesistit, safra yolu komplikasyonları vb),
- Radyasyon pnömonisi,
- Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı [Radiation induced liver disease (RILD)],
- Postembolizasyon sendromu (PES),
- Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon,
- Karsinoid sendrom.

Akut ve geç başlangıçlı RILD ilk olarak, eksternal radyoterapi sonrası radyasyon hepatiti olarak tanımlanmıştır. Ancak RILD, inflamasyon içermediği için bugün, hepatit olarak adlandırılmaz. %0-4 sıklıkta görülmektedir. Hepatik radyasyondan 1 ila 4 ay sonra, kilo alımı, hepatomegali, abdominal çap artışı, anikterik asit ve belirgin şekilde yüksek alkalen fosfataz seviyesi ile kendini gösteren klinik bir antitedir (99). Radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığı, en şiddetli mikroküre toksisitesi gibi görünmektedir, ama toksisite ve tümör tipi arasında tanımlanmış bir ilişki yoktur (100). Klinik özellikler ve hasta popülasyon analizi RILD'in, kemoterapi (özellikle oksaliplatin) ve hepatik radyasyonun kombine etkisinden sonuçlandığını düşündürmektedir (101). Tedavi sonrası 90 gün içinde; hızlı kilo alımı, abdominal çap artışı, hepatomegali ve sarılık ile karaciğer enzim seviyelerinde artış -özellikle alkalen fosfataz-, total bilirubin düzeyde yükselme (>3 mg/dL) meydana gelir (100,102). Çoğu hastanın semptomları geriler ancak, asit kaynaklı semptomların kontrolü için, transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) gibi agresif vasküler girişim ya da tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Daha az bir kısım hastada RILD, yüksek mortalite ile seyreden venooklüzif hastalığa sebep olur.

RILD'nin önlenmesi için; tüm karaciğer tedavisi yerine tek lob tedavisi yapılması, 4-8 hafta aradan sonra diğer loba tedavi verilmesi önerilmektedir (103). RILD'in gelişimi için bağımsız risk faktörleri; yaş, başlangıç bilirubin düzeyi, tedavi yaklaşımı (tüm karaciğere veya tek loba tedavi) ve aktivite miktarı olarak belirtilmiştir (101). Ayrıca kapesitabin tedavisi, önceki kemoterapiler ve karaciğerde yaygın hastalık olması risk faktörlerinden kabul edilmektedir. Çoğu hastada semptomlar zamanla gerilemektedir, bazı hastalarda daha ileri girişimsel tedavilere ihtiyaç olabilmektedir. İntrahepatik hasarı azaltmak için yüksek doz kortikosteroidler ve diüretikler uygulanabilir. Sonuç olarak RILD görülmesini azaltmak için; hasta seçiminin, doz hesaplamasının ve tedavi dağılımının özenle yapılması zorunludur.

Diğer oluşabilecek hepatik komplikasyon geçici postembolizasyon sendrom (PES)'dur. Sıklıkla tedaviden sonra 1-14. günlerde ortaya çıkmaktadır. Resin mikroküre uygulamasından sonra daha sık görülmektedir. Halsizlik, ateş, titreme, sağ üst kadranda ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize klinik bir durumdur (71,50). Radyolojik olarak hastaların yaklaşık %10'unda perihepatik sıvı ve daha az sıklıkla plevral efüzyon izlenebilmektedir. PES acil tedavi gerektiren bir durumdur. Tedavisinde parenteral antibiyoterapi, antiemetikler ve/veya oral kortikosteroidler kullanılır.

Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon özellikle tüm karaciğere tedavi verildiğinde ortaya çıkmaktadır. Önceki kemoterapilere bağlı steatohepatit olduğu durumlarda siroz görülme riski artmaktadır. Tek loba tedavi verildiğinde diğer lobda kompensatuar hipertrofi gelişmesi nedeniyle portal hipertansiyon daha az görülmektedir (75). Bununla birlikte cerrahi yapılamayan hastalarda %20 oranında karaciğer boyutlarında küçülme olduğu saptanmıştır. Bu durum 'radyasyon lobektomisi' olarak adlandırılmaktadır (104).

Hepatik arterlerde varyasyonun sık görülmesi ve sıklıkla kollateral dolaşım olması nedeniyle ekstrahepatik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. En sık olarak safra kesesine, mideye ve duodenum proksimal kesimine; daha az sıklıkla pankreasa mikrokürelerin kaçması durumunda ekstrahepatik komplikasyonlar görülebilmektedir (105, 106).

Ekstrahepatik komplikasyon olarak en sık bilier sistemle ilgili komplikasyonlar görülmektedir. Sıklığı %10'dan azdır. En sık, safra kesesine mikroküre kaçışına bağlı olarak kolesistit gözlenmektedir (107,108). Tedavi sırasında sistik arter embolizasyonu sonucu iskemik kolesistit olabilmektedir. Tedavisi acil kolesistektomidir. Klinik yararı

konusunda çalışma olmamakla birlikte sistik arter embolizasyonu durumunda profilaktik antibiyoterapi önerilmektedir (105,109). Sirozda peribilier kapiller pleksusta hipertrofi gelişmesi nedeniyle bilier komplikasyonlar daha az sıklıkla görülmektedir (110).

Y-90 mikroküre tedavisinin ciddi komplikasyonlardan birisi gastrointestinal sistem komplikasyonlarıdır. Radyasyonun %94'ünün tedavi sonrası ilk 11 günde vücuttan atılmasına rağmen, mukozal ülserler sıklıkla tedaviden 2-6 hafta sonra görülmektedir. Uygun teknik kullanılması halinde (yavaş ve kontrollü enjeksiyon, profilaktik damar embolizasyonu yapılması) sıklığının %5'in altında olduğu bildirilmiştir. En sık mideye mikroküre kaçıışı görülmektedir. Bunun nedeni özellikle aksesuar gastrik dallara HA sırasında reflü olmasıdır. Sağ gastrik arter mutlaka HA sırasında gösterilmeli ve gerekli olgularda embolize edilmelidir. Mide ve duodenuma kaçak olması halinde medikal tedaviye dirençli gastrit ve/veya serozal yüzeye kadar uzanım gösteren dev ülserler oluşabilmektedir (74). Tedavi sonrasında profilaktik olarak proton pompa inhibitörleri, sıklıkla omeprazol kullanılmaktadır. Fakat toplumda, özellikle Asya toplumunda, %20 oranında görülen sitokrom P450 enzimi 2C19 ve 3A4 subgruplarındaki polimorfizm nedeniyle omeprazolün etkisi azalmaktadır. Bu nedenle çoğu merkez yüksek doz omeprazol kullanımını önermektedir. Ayrıca alternatif olarak rabeprazol yüksek dozda kullanılabilir (111,112). Tedavi sonrası takipte gastrointestinal komplikasyonu düşündürecek şikâyetleri olan olgularda mutlaka üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması gerekmektedir. Endoskopi ile ülser bölgeden alınan biyopsilerin patoloji preparatlarında mikroküreler siyah yabancı cisim şeklinde izlenebilmektedir.

Akciğer komplikasyonları %1'in altında görülmektedir. İntratümöral veya intrahepatik arteriovenöz şantlar akciğere fazla miktarda mikroküre kaçışına neden olabilmekte ve bu durum fatal akut akciğer ödemi veya klinik olarak anlamlı pulmoner fibrozis için risk oluşturmaktadır (113). Akciğerin tek seferde 30 Gy'den veya kümülatif 50 Gy'den az radyasyona maruz kalması durumunda radyasyon pnömonisi oluşması beklenmez (114). Leung ve ark. (113,115) yaptığı faz 1 ve faz 2 çalışmada; radyasyon pnömonisi gelişen 5 hastada akciğere şant oranı %13.1- %45.6 (ortalama %23.7), akciğerin maruz kaldığı radyasyon dozu 10.43- 36.44 Gy (ortalama 25.04 Gy) arasında bulunmuştur. Radyasyon pnömonisi gelişmeyen 75 hastada akciğer şant oranının < %1- %15 (ortalama %6) arasında değiştiği belirtilmiştir. Ayrıca şantın > %13 olduğu 9 hastanın 5'inde radyasyon pnömonisi gelişmiştir.

Ayrıca nöroendokrin tümörlerde tedavi öncesinde karsinoid sendrom olabileceği gibi, nadir olarak tedavi sonrasında veya girişimsel işlem sırasında tümör lizisine bağlı aktif peptitlerin açığa çıkması ile tipik karsinoid sendrom bulgularının ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. Nadiren işlem sırasında respiratuar distres ve ciddi hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu durumda akut etkilerin kontrol altına alınması ve hastanın stabilize edilmesi için sandostatinin artan dozlarda kullanılması önerilmektedir (116).

Murthy ve arkadaşlarının yaptıkları literatür derlemesinde Y-90 RE tedavisinde ortaya çıkan gastrointestinal komplikasyon ve yan etkiler Çizelge 2.13’de özetlenmiştir (117).

Çizelge 2.13. Literatürdeki RE tedavisinde bağlı gastrointestinal komplikasyon ve yan etkilerin derlemesi.

Yazar	Hasta Sayısı	GI Semptomlar	Ülserler	Biyopsi ile doğrulanan	Cerrahi ile doğrulanan
Carr	65	9 (14%)	0	—	0
Salem	15	3 (20%)	0	—	0
Liu	11	R	0	—	0
Popperl	23	20 (86%)	1 (4%)	NR	0
Kennedy	208	52 (25%)	12 (5%)	NR	NR
Stubbs	100	R	8 (8%)	NR	NR
Stubbs	50	14 (28%)	6 (12%)	NR	1
Blanchard	15	6 (40%)	3 (20%)	3	1
Shepherd	10	NR	1 (10%)	NR	1
Dancey	22	10 (45.5%)	3 (14%)	NR	0
Lewandowski	27	5 (19%)	1	NR	1
Herba	37	NR	3 (8%)	1	0
Andrews	24	NR	4 (17%)	0	0
Lim	46	R	4 (8%)	3	0
Geschwind	80	10 (13%)	3 (3%)	NR	0
Grav	71	R	0	—	0
Murthy	12	4 (33%)	1 (8%)	1	0
Goin	121	2 (1%)	1 (<1%)	NR	NR
Stubbs	38	13 (34%)	3 (8%)	NR	1
Houle	7	NR	0	—	0
Mantravadi	12	NR	0	—	0
Grav	35	1 (2%)	0	—	0
Yip	1	1 (100%)	1	1	1
Van Hazel	21	4 (19%)	0	—	0
Lau	18	R	0	—	0
Lau	71	12 (17%)	NR	NR	0

NR = Bildirilmemiş; R = Bildirilmiş ancak ilgili veriler eksik

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri ve Seçimi

Çalışmamıza 31.08.2010 - 18.04.2013 tarihleri arasında anrezektable karaciğer tümörü tanısı ile Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Y-90 resin (SIR-Spheres®) veya cam (TheraSphere®) mikroküre tedavisi almış 54 hasta dahil edildi. Tümör ve normal karaciğer dozunu değerlendirmek için geriye dönük olarak analiz edildi. Çalışmamız, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 15.05.2013 tarihli toplantısında 100 nolu kararı ile Etik Kurul Onayı almıştır. Y-90 tedavi kararı çoğunlukla; Tıbbi Onkoloji, Nükleer Tıp, Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, Radyasyon Onkolojisi ve Radyoloji Anabilim Dallarının katılımıyla gerçekleştirilen Tıbbi Onkoloji Konseyinde belirlenmiştir.

Hastaların 20 tanesi kadın (%37), 34 tanesi erkekti (%63). Median yaş 60'tı (34-80 yaş).

Çalışmaya alınan 19 hastada primer karaciğer kanseri (12 hastada HCC ve 7 hastada İHK), 35 hastada sekonder karaciğer kanseri (18'i kolorektal kanser, 4'ü üst gastrointestinal sistem ve pankreas kanserli olgular, 13 hasta ise primeri bilinmeyen karaciğer metastazı, nöroendokrin tümör, meme kanseri) mevcuttu. Meme kanseri olan bir hastanın ayrıca kolon malign melanom tanısı da vardı.

Hastalar performans durumunun yeterliliği (ECOG Performans Durumu ≤ 2), karaciğer fonksiyonu (total bilirubin $< 2,0$ mg/dl; ALT/AST normalin üst limitinin 5 katına eşit veya daha az) ve yeterli kemik iliği fonksiyonu (trombosit sayısı en az > 100.000 mm³ ve granülosit sayısı > 1500 mm³) açısından incelenmişti. Hastanın primer tümör histopatolojisine uygun olarak tümör markerlarına bakılmıştı [gastrointestinal kanserler için karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve kanser antijen 19-9 (CA 19-9), meme kanseri için kanser antijen 15-3 (CA 15-3), over kanseri için kanser antijen 125 (CA 125), HCC için alfa fetoprotein (AFP)].

3.2. Radyoaktif Materyal

8 hasta Y-90 cam mikroküre ile; 46 hasta Y-90 resin mikroküre ile tedavi edildi.

SIR-Spheres® (SIRTeX Medical Ltd., Sydney, New South Wales, Australia): Resin bazlıdır. 29-35 mikrometre (μ m) çapındadır. Düşük spesifik aktivitede yüksek

sayıda mikroküre içerir. Küre başına 50 Bq aktivite içerir. Standart 3 GBq aktivite içeren tedavi dozları şeklinde teslim edilir. Her vialde 40-60 milyon küre içerir.

TheraSphere® (MDS Nordion Inc., Kanata, Ontario, Canada): Cam mikroküredir. Yüksek spesifik aktivitede az sayıda mikroküre içermektedir. 20-30 µm çapındadır. Tek vialde (3 GBq'lık aktivitede) 1.2 milyon mikroküre bulunur. Resin mikroküreye oranla 3 kat daha ağırdır ve küre başına 50 kat daha fazla spesifik aktiviteye sahiptir. Küre başına düşen aktivite 2.500 Bq'dır. 3, 5, 7, 10, 15, 20 GBq aktivite içeren formları mevcuttur.

3.3. Görüntüleme Yöntemleri

F-18 FDG PET/ BT: Hastaların hepsinin son 1 ay içinde F-18 FDG PET/ BT çalışması mevcuttu. Bu görüntüler hasta bazında değerlendirilerek; karaciğerdeki tümörün metabolik durumuna, lezyon sayısına ve yayılımına; ekstrahepatik hastalık durumuna bakıldı. Ekstrahepatik hastalığı fazla olan olgulara tedavi uygulanmadı. Y-90 mikroküre tedavisi için karaciğerin majör hastalık alanı olması şartı arandı. Görüntüleme yöntemlerinde majör hastalık yükü karaciğerde olan, ekstrahepatik hastalığı olmayan veya minimal olan olgulara tedavi uygulandı.

Karaciğer Dinamik BT ve BT Anjiyografi: Bu aşamaya kadar uygun olan tüm hastalara karaciğer dinamik BT ve BT anjiyografisi yapıldı. Dinamik BT ve BT anjiyografisi HA ve tedavi planı için yol gösterici olmaktadır. HA'nın yapılamayacağı vasküler anomalisi ve/veya oklüzyonu olan olgularda ileri değerlendirme ve işlemler yapılmadı. Ayrıca PVT varlığına bakıldı. PVT, Y-90 mikroküre tedavisi için mutlak kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Fakat PVT varlığında trombozun seviyesi ve ciddiyeti göz önünde bulundurularak tedavi planı yapıldı. Bazı hastalarda doz azaltımına gidildi. GDA anatomisi ve ekstrahepatik kaçağa neden olabilecek vasküler yapılar değerlendirildi.

Hepatik Anjiyografi: Hastaların hepsine hepatic arteriel anatomiyi göstermek, tedavi için uygun kateter pozisyonunu belirlemek, tedavi planını yapmak, gerekli görülen hastalarda özellikle GDA'yı embolize etmek ve tedavi planına uygun olarak hepatic artere Tc-99m MAA verilerek olası ekstrahepatik kaçakları göstermek için Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından HA yapıldı. Ayrıca HA ile lezyonların kontrast tutulumu (hipervasküler tümör) değerlendirildi. Anjiyografinin sonunda planar ve SPECT

görüntüleme için Y-90 mikroküre ile benzer dağılım ve embolizan özellik gösteren 5 mci/ 5 ml Tc99m- MAA mikrokateterden enjekte edildi. MAA partiküllerinin ortalama çapı 35 nm'dir (10- 60 nm). Ön HA tamamlandıktan sonra Nükleer Tıp bölümünde görüntüleme yapıldı. Karaciğer kubbesi girecek şekilde torakal bölgeden 200000 sayım toplanarak anterior ve posterior spot görüntü alındı. Eşit sürede karaciğeri ortalayarak anterior ve posterior spot ve 360 derece single-photon emission computed tomography (SPECT) görüntülemeleri yapıldı. SPECT imajlar 64x64 matrikste, 30 sn süreli 64 görüntü şeklinde kaydedildi. Anterior ve posterior spot görüntülerden akciğer ve karaciğerin total sayımları kullanılarak akciğer şant oranı hesaplandı. Çalışmamızda kullanılan akciğer şant fraksiyonu hesaplama formülü:

$$\text{Akciğer Şant Fraksiyonu: } \frac{\text{Total Akciğer Sayımı}}{\text{Total Karaciğer Sayımı}} \times 100$$

Akciğer şant oranı %20 ve üzerinde olan olgularda radyasyon pnömonisi ve sonrasında gelişebilecek akciğer fibrozisi riskinin yüksek olması nedeniyle Y-90 mikroküre tedavisi verilmedi (mutlak kontraendikasyondur). Akciğer şant oranı %10-20 arasında olan hastalarda doz azaltımı yapıldı. %10'un altında şantı olan hastalarda doz azaltımına gerek yoktur. Abdominal spot ve SPECT görüntüleri incelenerek özellikle gastrointestinal bölgeye kaçakla uyumlu olabilecek aktivite tutulumlarına bakıldı. Çalışmamız süresince akciğer şant oranı %20 ve üzerinde olan, gastrointestinal sisteme kaçak şüphesi olan olgulara tedavi verilmedi (n=3).

3.4. Uygulanan Aktivite ve Dozimetre

3.4.1. Uygulanan aktivite

Her bir hasta için uygulanacak aktivite iki farklı yöntem kullanılarak belirlendi.

Y-90 resin mikroküreler (SIR-sphere, SIRTEX, Australia) için üretici firma önerileri doğrultusunda hasta vücut yüzey alanına göre aşağıdaki formülle hesaplanan tedavi dozu uygulandı.

1) BSA (m²)= ([Boy (cm) x Kilo (kg)]/ 3600)^{1/2} (Mosteller formülü)

2) % Tümör Yüğü= $\frac{\text{Tümör volümü}}{(\text{Total karaciğer volümü} + \text{Tümör volümü})} \times 100$

3) Aktivite (GBq)= (BSA- 0.2) + (% Tümör Yüğü/100)

Y-90 cam mikroküreler (Therasphere, MDS Nordion, Canada) için üretici firma önerileri doğrultusunda partisyon metoduna göre hesaplanan tedavi dozu uygulandı. Tedavi dozu hesaplanırken hepatopulmoner şanti olan olgularda akciğere verilecek radyasyon dozu 30 Gy'in altında olacak şekilde doz azaltımına gidildi.

Karaciğerdeki kitleye önerilen doz 100 Gy ile 110 Gy arasında olduğundan karaciğere uygulanacak doz için gerekli radyoaktivite miktarının hesaplanması için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{Hasta tedavi dozu (GBq)} = [\text{Hedeflenen Doz (Gy)}] [\text{Karaciğer Kütlesi (kg)}] / 50$$

Aktivite 30 hastada ana hepatikten verildi. 54 hastanın 24'ünde lobar yaklaşım kullanıldı. 21 hastada sağ lob ve 3 hastada sol lob tedavi edildi.

3.4.2. Dozimetre

Tümör, sağlıklı karaciğer ve akciğer kompartımanlarında emilen dozların hesaplanması için MIRD yöntemi kullanıldı. Hacim tespitleri BT taramaları kullanılarak gerçekleştirildi ve her bir kompartımandaki aktivite dağılımı Tc-99m MAA planar ve SPECT görüntüleri kullanılarak ölçüldü. Lung shunt fraksiyon (LSF) ve tümör-normal karaciğer oranı (TLR) aşağıda verilmiştir. LSF hesaplamaları planar görüntülerden ve TLR hesaplamaları ise SPECT görüntüleri kullanılarak yapılmıştır.

$$\text{LSF} = \frac{\text{Total Akciğer Sayımı}}{\text{Total Karaciğer Sayımı}} \times 100$$

$$\text{TLR} = \frac{\text{Maksimum tümör sayımı/cm}^3}{\text{Ortalama karaciğer sayımı/cm}^3}$$

Tümör ve normal karaciğer tarafından emilen dozun belirlenmesinde kullanılan temel formül aşağıda verilmiştir. Kütlenin tümör ve karaciğer dokuları için hacme eşit olduğu varsayılır, çünkü onların yoğunlukları yumuşak doku ile birbirine çok yakındır (1.04 g/cm³) (118). Tümör ve karaciğer kütleleri hacmin 1.04 ile çarpılması ile elde edildi. Fraksiyonel tutulum uygulanan aktivitenin araştırılan kompartımanda (tümörler veya sağlıklı karaciğer dokusu) birikmesi beklenen kısmı olarak tanımlanmıştı. Bu çalışmada kullanılan MIRD denklemi aşağıda detaylı olarak anlatıldı.

$$\text{Doz (Gy)} = \frac{\text{Uygulanan aktivite (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum}}{\text{Kütle (gr)}}$$

3.4.2.1. MIRD denklemleri

Karaciğer ve tümörün ortalama absorblanan dozu Yitrium-90'nın dokularda üniform uptake yaptığı varsayılarak tahmin edilmektedir. Genel bir doku kütlesi içinde doz oranı, $\dot{D} = k \frac{A}{m} \langle E \rangle$ ile verilir.

Denklemdaki k sabit değer, A kaynak aktivitesi, m radyasyonun emildiği doku kütlesi ve $\langle E \rangle$ nükleer geçiş başına yayılan ortalama enerjidir. Beta partikül bozunmasında bremsstrahlung oluşumu olmadığı, bozunan enerjinin tamamının kütle tarafından absorbe edildiği farzedilir. Radyoaktif kaynak hastaya kalıcı olarak implante edilir ve bölgeden uzaklaştırılmaz. Böylece efektif yarı ömür basitce radyoaktif yarı ömre eşit olur. Absorbe edilen doz her zaman doz oranı toplanmasıyla hesaplanır, daha sonra aşağıdaki gibi verilir:

$$D = \frac{k \langle E \rangle A_0}{m} \int_0^{\infty} e^{-\ln(2)t/T_{1/2}} dt = k \frac{A_0}{m} \langle E \rangle \frac{T_{1/2}}{\ln(2)}.$$

A_0 ilgili kütle içindeki aktivitedir. Dağılımların toplam sayısı, aynı zamanda bazen kümülatif aktivite olarak adlandırılan, $A_0 \times T_{1/2} / \ln(2)$ 'e eşittir. Beta bozunmanın tüm enerjisi, verilen dokuda absorbe edildiği varsayılarak, sabit terim aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$\begin{aligned} k \langle E \rangle \frac{T_{1/2}}{\ln(2)} &= \left(\frac{0.9267 \text{ MeV}}{\text{dis}} \right) \left(\frac{1.6022 \times 10^{-13} \text{ J}}{\text{MeV}} \right) \\ &\times \left(\frac{\text{Gykg}}{\text{J}} \right) \left(\frac{10^9 \text{ dis}}{\text{sGBq}} \right) \left(\frac{86400 \text{ s}}{\text{day}} \right) \\ &\times \left(\frac{2.6684 \text{ day}}{\ln(2)} \right) \\ &= 49.38 \pm 0.05 \frac{\text{Gykg}}{\text{GBq}} \end{aligned}$$

$$D[\text{Gy}] = 49.38 \frac{A_0[\text{GBq}]}{m[\text{kg}]}.$$

3.4.2.1.1. Nonkompartman MIRD makrodozimetri

Nonkompartman MIRD makrodozimetri yöntemi tümör ve karaciğer kompartmanlarını ayrı ayrı hesaba katmaz. Y-90 mikrokürelerin tümör/karaciğer perfüzyon oranı (TLR) ile tümör ve normal karaciğer dokusunda eşit birliğini ve

uniform dağıldığını varsaymaktadır. Uygulanan belirli bir aktiviteden karaciğer dozu aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır.

$$\text{Liver dose(Gy)} = \frac{\text{activity (GBq)} \times 50 \times (1 - \text{LSF})}{\text{target liver mass(kg)}}$$

Burada LSF akciğer şant fraksiyonunu ifade eder ve sıfır olduğu varsayılmaktadır.

3.4.2.1.2. Kompartman MIRD makrodozimetri

Uygulanan Y-90 mikroküre aktivitesi tümör ve normal karaciğer kompartmanlarında dağıtılır. Dağılım profili, bu iki kompartman arasında vaskularite ve volüme göre göreceli olarak belirlenir ve tümör/normal karaciğer oranı (TLR) olarak ifade edilir. İntrahepatik peritümoral arteriyovenöz bağlantılar nedeniyle akciğere şant oluştuğunda, bir üçüncü kompartman (akciğer) ile karşılaşılmaktadır ve akciğer şant fraksiyonu (SF) olarak ifade edilir. TLR ve SF Tc-99m MAA taramaları kullanılarak tespit edilebilir. SPECT görüntüleri üzerinde tümör ve normal karaciğer kompartmanları ROI analizi, TLR'i belirlemek için kullanılır. SF planar görüntülerden aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır.

$$\text{SF} = \frac{\text{counts}_{\text{lung}}}{\text{counts}_{\text{lung}} + \text{counts}_{\text{liver}}}$$

Uygulanan aktivitenin normal karaciğer ve tümör kompartmanları içinde eşit olarak dağıtılmış olduğu varsayılmaktadır. Tümör kompartmanı, beklendiği gibi, TLR ile orantılı bir şekilde yüksek konsantrasyonda aktivite alır.

1. Tümör ve karaciğer kütleleri kullanılarak, normal karaciğerde biriken doz fraksiyonu (fraksiyonel karaciğer uptake'i):

$$\text{Fractional uptake}_{\text{liver}} = (1 - \text{LSF}) \left[\frac{\text{mass}_{\text{liver}}(\text{g})}{\text{mass}_{\text{tumor}}(\text{g}) \times \text{TLR} + \text{mass}_{\text{liver}}(\text{g})} \right],$$

2. İstenilen karaciğer dozu için uygulanacak olan aktivite:

$$\text{Dose}_{\text{liver}}(\text{Gy}) = \frac{\text{activity}_{\text{admin}}(\text{GBq}) \times 50 \times \text{fractional uptake}_{\text{liver}}}{\text{mass}_{\text{liver}}(\text{kg})}$$

3. Tümör içinde biriken uygulanan aktivite fraksiyonu (fraksiyonel tümör uptake):

$$\text{Fractional uptake}_{\text{tumor}} = (1 - \text{LSF}) \left[\frac{\text{TLR} \times \text{mass}_{\text{tumor}} (\text{g})}{\text{TLR} \times \text{mass}_{\text{tumor}} (\text{g}) + \text{mass}_{\text{liver}} (\text{g})} \right]$$

ile hesaplanmaktadır.

4. Tümör ve akciğerler için doz aşağıdaki denklemler kullanılarak belirlenebilir

$$\text{Dose}_{\text{tumor}} (\text{Gy}) = \frac{\text{activity}_{\text{admin}} (\text{GBq}) \times 50 \times \text{fractional uptake}_{\text{tumor}}}{\text{mass}_{\text{tumor}} (\text{kg})}$$

$$\text{dose}_{\text{lung}} (\text{rad}) = \frac{\text{activity}_{\text{admin}} (\text{mCi}) \times 184,000 \times \text{SF}}{m_{\text{lung}} (\text{g})}$$

Kütlenin tümör ve karaciğer dokuları için hacme eşit olduğu varsayılır, çünkü onların yoğunlukları yumuşak doku ile birbirine çok yakındır (1.04 g/cm^3). Bu nedenle, basitlik için, "kütle" karaciğer ve tümör doz tayini için denklemlerde "hacim" ile değiştirilebilir. Akciğer yoğunluğu ise, yaklaşık olarak 0.30 g/cm^3 'dir. Bu nedenle, BT görüntülerinde ölçülen akciğer hacimlerinden kütle elde etmek için bu katsayı ile çarpılmıştır (118,120,121).

3.5. Tedavi Yanıtını Değerlendirme

Tüm hastalara tedavi sonrası 6. haftada tedavi yanıtını değerlendirmek için F-18 FDG PET/BT, dinamik BT veya MRG yapıldı. Tümör cevabı RECIST ve Avrupa Kanseri tanı ve tedavi organizasyonu (EORTC) tarafından belirlenen metabolik yanıt kriterleri ile değerlendirilmiştir. BT'de hedef lezyonların tedavi öncesi ve sonrası maksimum çapı ölçülerek oranlandı ve karaciğerin tedavi edilen ve edilmeyen alanlarında yeni lezyon taraması yapıldı. Tedavi öncesi ve tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla tedavi sonrası 6. haftada yapılan F-18 FDG PET/BT görüntülerinde tümör ilgi alanlarından volümetrik olarak çizilen ilgi alanlarında SUVmax değerleri belirlendi. Çizelge 3.1'e göre değerlendirildi.

Çizelge 3.1. Tedaviye yanıt değerlendirmesi için görüntüleme kriterleri.

TEDAVİYE YANIT	BT	F-18 FDG PET/ BT
	RECIST (boyut)	Lezyon Uptake'i (SUVmax)
Tam Yanıt	Lezyonların yok olması	Geri plan aktivitesinden ayırt edilemeyen FDG tutulumu
Parsiyel Yanıt	≥ %30 azalma	%25'den fazla azalma
Stabil Hastalık	< %30 azalma veya < %20 artış	Değişiklik yok veya %25'den az azalma/artış
Progresif Hastalık	≥ %20 artış veya yeni lezyonların ortaya çıkması	%25'den fazla artış ya da yeni lezyon

Her iki kriter için tümör kontrol oranı (TKO) parsiyel yanıt+stabil hastalık+tam yanıt olarak, objektif tümör yanıtı (OTY) ise parsiyel yanıt + tam yanıt olarak tanımlandı.

3.6. Toksisite

Tüm hastalar akut toksisite, olası radyasyon hepatiti veya diğer toksisiteleri gözlemlemek için tedavi sonrası 1., 2., 4., 6. haftalarda ve 3. ayda poliklinik kontrolüne çağrıldı. Hastaların hemogram, kanama parametreleri, KCFT, BFT, total protein, albumin, tümör marker değerlerine bakıldı. Hastaların daha sonraki takip ve tedavilerine gönderen bölümler tarafından devam edildi. Karaciğer toksisitesinin şiddetine göre uygun olan Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4; National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program) kullanıldı (Çizelge 3.2 ve 3.3).

Çizelge 3.2. Y-90 tedavisi sonrası karaciğer toksisitesinin değerlendirilmesi için klinik kriterler.

Grade 1	Hafif; asemptomatik veya hafif semptomlar; sadece klinik veya tanısal gözlemler; girişim endike değildir.
Grade 2	Orta; minimal, lokal veya invazif olmayan girişim endikedir; günlük yaşamda yaşa uygun enstrümanlı aktivitelerin kısıtlanması.
Grade 3	Şiddetli veya tıbbi açıdan önemli ama yaşamı hemen tehdit etmeyen; hastaneye yatış veya yatışın uzatılması endikedir; engellilik oluşturur; günlük yaşamda öz bakım aktivitelerinin kısıtlanması.
Grade 4	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil girişim endikedir.
Grade 5	Advers olayla ilişkili ölüm.

Çizelge 3.3. Y-90 tedavisi sonrası karaciğer toksisitesi değerlendirilmesi için biyokimyasal kriterler.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bilirubin	>ULN-1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 - 10.0 x ULN	>10.0 x ULN	-
Alkaline Phosphatase	>ULN-2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Transaminase (SGOT, SGPT)	>ULN-3.0 x ULN	>3.0 - 5.0 x ULN	>5.0 - 20.0 x ULN	>20.0 x ULN	-
Hypoalbuminemia	< LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Hayatı tehdit eden sonuçlar	Ölüm

ULN: Upper Limit of Normal, LLN: Lower Limit of Normal

3.7. İstatistiksel Analiz

Hepatik progresyonsuz sağkalım (PSK) ilk radyoembolizasyon işleminden ilk radyolojik kriterlere göre progresyonun saptandığı zaman veya ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GSK) ise ilk radyoembolizasyon işleminden sonra ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve univariate cox regresyon analizi kullanıldı. Univariate analizde $p < 0,10$ olan değişkenler multivariate analizle değerlendirildi. Tümör yanıtı ile çalışmadaki diğer parametrelerin ilişkisine logistik regresyon analizi ile bakıldı. Univariate analizde $p < 0,10$ olan değişkenler multivariate analizle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak tanımlandı. İstatistiksel analizler Office Excel 2007 ve SPSS yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Primer ve metastatik karaciğer tümörü bulunan 54 hastaya Y-90 mikroküre tedavisi uygulandı. Tedavi 8 hastada Y-90 cam mikroküre, 46 hastada Y-90 resin mikroküre ile yapıldı. Hastaların 34'ü erkek, 20'si kadındı. Hastaların median yaşı 60'dı (34-80 yaş).

Çalışmaya alınan 19 hastada primer karaciğer kanseri mevcuttu (12 hastada HCC ve 7 hastada İHK). Hastaların 18'si kolorektal kanser; 4'ü üst gastrointestinal sistem ve pankreas kanserli olgular, 13 hasta ise primeri bilinmeyen karaciğer metastazı, nöroendokrin tümör, meme kanseri olgularını içeriyordu. Meme kanseri olan bir hastanın ayrıca kolon malign melanom tanısı da mevcuttu. Çizelge 4.1'de hasta ve hastalık karakteristikleri detaylı şekilde gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik ve temel özellikleri (n=54).

Hasta		
Karakteristik	No	%
Cinsiyet		
Erkek	34	63
Kadın	20	37
Yaş		
Median	60	
Range	34- 80	
Primer Kanser		
Hepatosellüler	12	22
Kolanjiosellüler	7	13
Kolorektal	18	33
Meme	6	11
Mide	2	3,5
Over	3	5,5
Pankreas	2	3,5
Primer X	3	5,5
Nöroendokrin	1	2
Karaciğer metastazı		
Unilober	21	38,9
Bilober	33	61,1
Karaciğerdeki metastaz sayısı		
1 lezyon	7	13
2-4 lezyon	15	27,8
≥5 lezyon	32	59,2
Hedef lezyonlarının çapı, cm		
Mean ± SD	5,6 ± 2.9	
Median	5,2	
Range	1,8-13	

Tümör hacimleri 9-2800 gr aralığında (median 100 gr) iken, karaciğer hacimleri 945-4700 gr aralığında (median 1607 gr) idi.

Hastalara uygulanan aktivite 1,0-4,6 GBq aralığındaydı. Çizelge 4.2’de dozimetrik veriler detaylı şekilde verilmiştir.

Çizelge 4.2. Dozimetrik veriler.

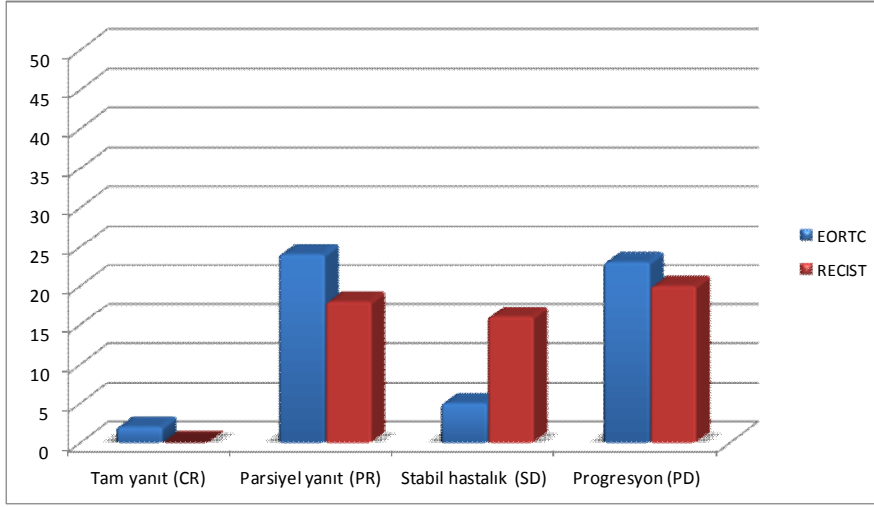
Dozimetrik parametreler	Median	Mean $\pm$ SD	Minimum	Maksimum
Akciğer şunt (%)	4.0	4.5 $\pm$ 2.15	1.7	12
Karaciğer hacmi (gr)	1607	1707 $\pm$ 643	945	4700
Tümör hacmi (gr)	100	224 $\pm$ 418	9	2800
TLR	5.7	6.1 $\pm$ 2.6	2	11.3
Uygulanan aktivite (GBq)	1.7	1.9 $\pm$ 0.7	1.0	4.6
Normal karaciğer dozu (Gy)	40	42.7 $\pm$ 21.3	10	102
Tümör dozu (Gy)	200.5	262.3 $\pm$ 192.6	27	940
Akciğer dozu (Gy)	1,22	1,38 $\pm$ 0.69	0.4	3.2

4.1. Tümör Kontrolü

Tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesi RECIST kriterlerine göre yapıldığında 16 hastada (%30) stabil hastalık (SD), 18 hastada (%33) parsiyel yanıt (PR), 20 hastada (%37) ise progresyon geliştiği (PD) belirlenmişken hiçbir hastada tam yanıt (CR) elde edilmedi. Yanıt değerlendirilmesi metabolik yanıt kriterlerine (EORTC) göre yapıldığında ise 5 hastada (%9) SD, 24 hastada (%44) PR, 2 hastada (%4) CR elde edildiği, 23 hastada (%43) progresyon geliştiği (PD) belirlendi. (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. EORTC ve RECIST göre karaciğer tedavi yanıtı.

	EORTC		RECIST	
Tedavi yanıtı	No	%	No	%
Tam yanıt (CR)	2	4	-	-
Parsiyel yanıt (PR)	24	44	18	33
Stabil hastalık (SD)	5	9	16	30
Progresyon (PD)	23	43	20	37



Şekil 4.1. Tumor yanıtının RECIST ve EORTC'e göre karşılaştırılması.

RECIST kriterlerine göre objektif tümör yanıtı (CR+PR) %33 iken tümör kontrol oranı (CR+PR+SD) %63 olarak bulunmuştur.

EORTC kriterlerine göre objektif tümör yanıtı (CR+PR) %48 iken tümör kontrol oranı (CR+PR+SD) %57 olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.4. Objektif tümör yanıtı (OTY) ve tümör kontrol oranı (TKO).

	RECIST	EORTC
OTY	%33	%48
TKO	%63	%57

EORTC kriterlerine göre progresyon izlenen toplam 23 hastanın; 8'inde primer, 15'inde ise metastatik karaciğer hastalığı vardı. Bu hastaların %74'ünde karaciğerde çok sayıda lezyon (≥ 3 lezyon) mevcuttu. Geri kalan %26'sında daha az sayıda lezyon (<3 lezyon) vardı. RECIST kriterlerine göre ise progresyon saptanan toplam 20 hastanın; 6'sında primer, 14'ünde ise metastatik karaciğer hastalığı vardı. Bu hastaların %80'inde karaciğerde çok sayıda lezyon (≥ 3 lezyon) izlenirken kalan %20'lik kesimde ise daha az sayıda lezyon (<3 lezyon) vardı.

5 cm'den büyük tümörü olan hasta alt grubunda, EORTC kriterlerine göre yanıt oranı %41 (11 PR, 16 PD) iken, 7 cm'den büyük tümörlerde %33'e (5 PR, 10 PD) düşmüştü. Yine aynı değerlendirme RECIST kriterlerine göre yapıldığında 5 cm'den

büyük tümörü olan hasta alt grubunda yanıt oranı %44 (8 PR, 10 PD) iken, 7 cm'den büyük tümörlerde bu oran %22'e (2 PR, 7 PD) düşmekteydi.

4.2. Prediktif Yanıt Faktörlerinin Analizi

Y-90 mikroküre ile tedavi edilen 54 hastanın Tc-99m MAA SPECT görüntülerinden yapılan analizine göre tümör dozu median değeri EORTC kriterlerine göre yanıt veren lezyonlarda 317 Gy ve yanıt vermeyen lezyonlarda 130 Gy ($p=0.001$) olarak hesaplanmış iken RECIST kriterlerine göre ise yanıt veren lezyonlarda 299.5 Gy ve yanıt vermeyen lezyonlarda 150.5 Gy ($p=0.003$) olarak bulunmuştur.

Tedavi yanıtını predikte eden faktörlere bakıldığında; yaş, dağılım (unifokal/multifokal), lezyon sayısı (tek/multiple), hedef lezyon boyutu (cm), uygulanan aktivite (GBq), tümör yükü (%) ile ilişki saptanmadı. Univariate analizlerinde hem EORTC hemde RECIST kriterlerine göre sadece tümör dozu, normal karaciğer dozu ve TLR yanıtla anlamlı korelasyona sahipti (Çizelge 4.5. ve 4.6). Multivariate analizlerine göre ise sadece tümör dozu yanıtla korelasyon göstermeye devam ediyordu ($p<0.01$).

Çizelge 4.5. EORTC'e göre tümör yanıtı ile ilişkili faktörler (Median) (Univariate analiz).

Test değişkenleri	Yanıt pozitif lezyonlar	Yanıt negatif lezyonlar	P
Hedef lezyon boyutu (cm)	5.0	5.5	0.31
TLR	7	4.3	0.002
Uygulanan aktivite (GBq)	1.72	1.7	0.079
Normal karaciğer dozu (Gy)	45	33.7	0.005
Tümör dozu (Gy)	317	130	0.001

Çizelge 4.6. RECIST'e göre tümör yanıtı ile ilişkili faktörler (Median) (Univariate analiz)

Test değişkenleri	Yanıt pozitif lezyonlar	Yanıt negatif lezyonlar	P
Hedef lezyon boyutu (cm)	5.25	5.25	0.92
TLR	6.95	4.3	0.011
Uygulanan aktivite (GBq)	1.71	1.7	0.11
Normal karaciğer dozu (Gy)	44.5	35.6	0.023
Tümör dozu (Gy)	299.5	150.5	0.003

Optimal doz-yanıt oranı elde etmek ve yanlış-negatif sonuçlardan kaçınmak için 250 Gy tümör eşik doz değeri gerekli olmuştı. 32 hastaya 250 Gy'den düşük ve 22 hastaya ise 250 Gy'den yüksek tümör dozu verildi. EORTC'e göre 250 Gy'in altında tümör dozu değeri ile tedavi edilen 32 hastadan 22'sinde progresyon izlenmişken RECIST'e göre 32 hastadan 19'unda progresyon gelişti. Buna karşılık 250 Gy veya daha yüksek tümör dozu ile tedavi edilen 22 hastanın EORTC kriterlerine göre 17'sinde tedaviye yanıt gözlenmişken RECIST'e göre ise 13'ünde yanıt izlendi. Hem RECIST hemde EORTC'e göre ≥ 250 tümör dozu ile tedavi edilen hastalarda tümör kontrol oranı (TKO) %95 (21/22) olarak belirlendi (Çizelge 4.7). Her iki tedavi yanıt kriterine göre de yanıt vermeyen hastalardan biri hariç diğerlerinde multiple lezyonlar mevcuttu (≥ 3). 250 Gy etkinlik eşiği objektif tümör yanıtını önemli ölçüde öngördü ve progresyon izlenen hastalar hem EORTC, hem de RECIST'e göre %5 oranı ile sınırlı kaldı.

Çizelge 4.7. Tümör dozu, objektif tümör yanıtı (OTY) ve tümör kontrol oranı (TKO).

Tümör dozu (Gy)	Hasta sayısı	RECIST OTY	EORTC OTY	RECIST TKO	EORTC TKO
≥ 250	22	%59	%77	%95	%95
< 250	32	%16	%28	%40	%31

4.3. Sağkalım Analizi

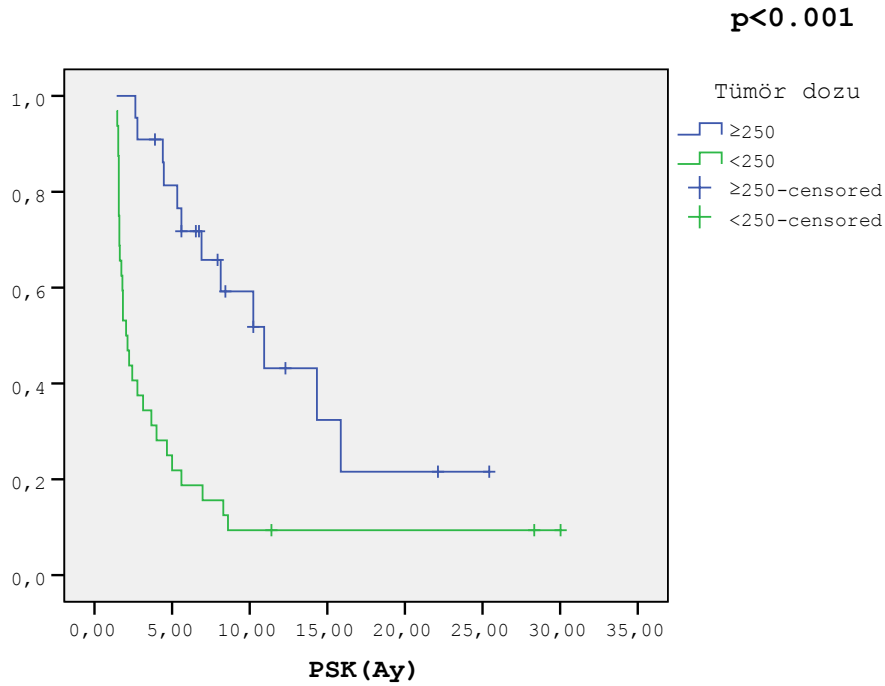
Median takip süresi 24.5 (3-70) aydı. Analiz anında, 28 hasta ölmüştü. 250 Gy'den düşük tümör dozu ile tedavi alan 32 hastadan 17 hasta (12'si tümörün ilerlemesinden ve 5'i tedavi ile ilişkisi olmayan başka komplikasyonlardan) ölmüştü. 250 Gy veya daha yüksek tümör dozu ile tedavi edilen 22 hastadan 11'ü (4'ü tümör ilerlemesinde, 7'si tedavi ile ilişkili olmayan komplikasyonlardan) ölmüştü.

Genelinde, median PSK (progresyonsuz sağkalım) 5.3 ay, median GSK (genel sağkalım) 12.2 ay olarak bulundu.

Univariate analiz, PSK ile korelasyon gösteren parametrelerin tümör yükü ve tümör dozu olduğunu gösterdi (Çizelge 4.8). Multivariate analizine göre, bu 2 parametreden tümör dozu PSK ile korelasyon göstermeye devam etmişti.

Çizelge 4.8. PSK ile ilişkili faktörler (Univariate ve Multivariate analiz).

Değişkenler	Univariate analiz		Multivariate analiz	
	Hazard ratio		Hazard ratio	
	(95% confidence interval)	p	(95% confidence interval)	p
Yaş (>65 / ≤65)	0,809 (0,396-1,655)	0,56		
Cinsiyet (K/E)	0,751 (0,403-1,398)	0,36		
Boyut (≤5 / >5 cm)	1,472 (0,793-2,733)	0,22		
Dağılım (unifokal / multifokal)	0,954 (0,511-1,784)	0,88		
Tümör yükü (%0-25 / %26-50)	5,423 (1,194-24,628)	0,029		0,074
Lezyon sayısı (tek / multiple)	0,474 (0,207-1,086)	0,77		
Uygulanan doz (GBq)	0,612 (0,336-1,115)	0,10		
Tümör dozu (<250 / ≥250 Gy)	3,521 (1,778-6,971)	<0,001	3,521 (1,778-6,971)	<0,001

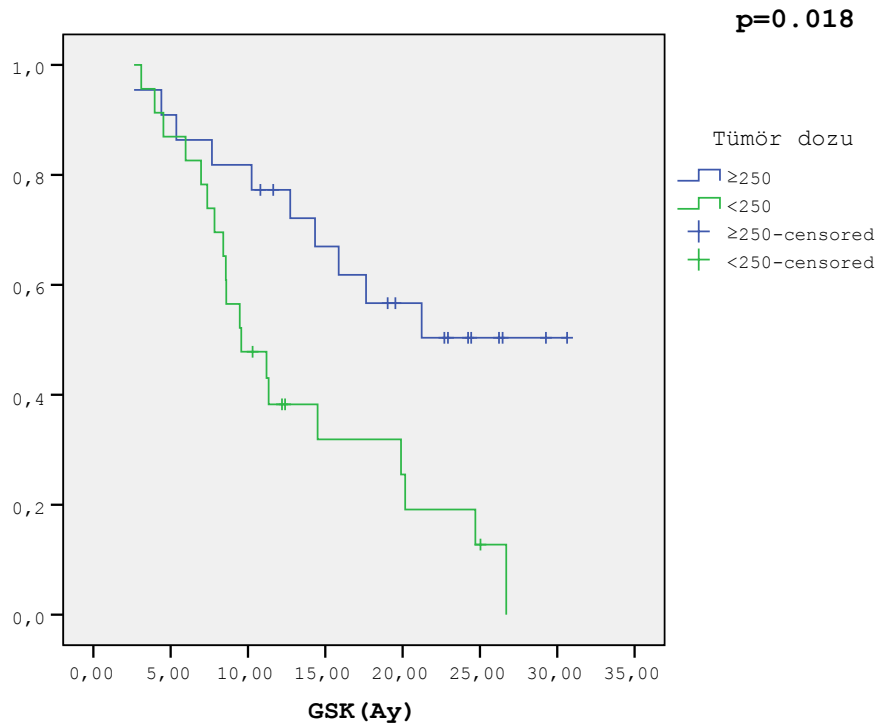


Şekil 4.2. Tümör dozu ile progresyonsuz sağkalım tahmini (Kaplan-Meier).

Univariate analiz, GSK ile korelasyon gösteren parametrenin tümör yükü ve tümör dozu olduğunu gösterdi (Çizelge 4.9). Multivariate analizine göre, bu parametrelerin her ikisi de GSK ile korelasyon göstermeye devam etmişti.

Çizelge 4.9. GSK ile ilişkili faktörler (Univariate ve Multivariate analiz).

Değişkenler	Univariate analiz		Multivariate analiz	
	Hazard ratio		Hazard ratio	
	(95% confidence interval)	p	(95% confidence interval)	p
Yaş (>65 / ≤65)	1,229 (0,558-2,705)	0,60		
Cinsiyet (K/E)	0,987 (0,456-2,135)	0,97		
Boyut (≤5 / >5 cm)	1,927 (0,914-4,063)	0,08		
Dağılım (unifokal / multifokal)	1,107 (0,512-2,397)	0,79		
Tümör yükü (%0-25 / %26-50)	8,778 (1,801-42,778)	0,007	6,021 (1,216-29,817)	0,028
Lezyon sayısı (tek / multiple)	1,487 (0,352-6,275)	0,58		
Uygulanan doz (GBq)	0,719 (0,393-1,316)	0,28		
Tümör dozu (<250 / ≥250 Gy)	2,794 (1,283-6,081)	0,010	2,603 (1,179-5,749)	0,018



Şekil 4.3. Tümör dozu ile genel sağkalım tahmini (Kaplan-Meier).

4.4. Tümör Tarafından Emilen Doza Göre Sağ Kalım Analizi

Median PSK 250 Gy ve üstü tümör dozu için 10,7 ay ve 250 Gy'den düşük tümör dozu için 2 aydı ($p<0,001$) (Çizelge 4.10).

Median GSK 250 Gy ve üstü tümör dozu için 17,7 ay ve 250 Gy'den düşük tümör dozu için 9 aydı ($p=0,018$) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.10. Tümör dozu ve sağkalım.

Tümör dozu	Hasta sayısı	Median PSK	Median GSK
≥ 250 Gy	25	10,7 ay	17,7 ay
< 250 Gy	29	2 ay	9 ay

4.5. Global Tolerans ve Hepatik Toksisite

Tedaviden sonraki 1 ay içinde ölüm bildirilmedi. Daha az sıklıkta ağrı ile birlikte hafif veya orta düzeyde asteni sıklıkla bildirilmişti. Hastaların 3'ünde (%5.7) grade 3 gastric ülser gelişirken diğer hastalarda bir komplikasyon saptanmadı. Median 40 Gy (10-102 Gy) karaciğer dozu ile radyoembolizasyondan sonraki 3 ayda hastaların %3.7'sinde (2/54) ≥G2, %3.7'sinde (2/54) ≥G3 geçici karaciğer toksisitesi gözlemlendi. G4 karaciğer toksisitesi hiçbir hastada gözlemlenmedi. Bu hastaların hiçbirinde klinik radyasyon hepatiti ve terapi ile indüklenen karaciğer yetmezliği görülmedi.

5. TARTIŞMA

Günümüzde Y-90 mikroküre tedavi planlanmasında Tc-99m MAA hepatik arteriyel perfüzyon görüntülemesi radyoembolizasyon öncesinde rutin olarak yapılmaktadır. Bu süreçte elde edilen SPECT görüntüleri tümör ve normal karaciğerdeki Tc-99m MAA aktivitesinin ölçülmesine izin verir. MAA partikülleri mikroküreler ile benzer boyut ve yoğunluğa sahiptir ve iki partikülün karaciğer ve tümör kompartmanlarında benzer şekilde dağılacağı öngörüsü vardır. Literatürde çeşitli çalışmalar MAA taramasının başarılı Y-90 RE planlamasındaki değerini göstermiştir. Garin ve ark. (122) yapmış oldukları çalışmada Tc-99m MAA SPECT/BT'nin radyoembolizasyona yanıt anlamında prediktif değerini göstermişler ve tanısal anjiyografi sonrası elde edilen Tc-99m MAA SPECT/BT verilerine dayanan tümör dozimetresinin kullanımı teröpatik planlamanın ve uygulanacak aktivitenin adaptasyonuna olanak verdiğini bildirmişlerdir.

Gulec ve ark. (123) primer ve metastatik karaciğer kanserli hastalar ile yapmış oldukları çalışmada klinik tedavi planlaması ve uygulanan aktivitenin hesaplanması için tümör ve karaciğer kan akımının belirlenmesinde MAA-bazlı görüntüleme tekniklerinin kullanımı klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermişlerdir.

Garin ve ark. (124) yaptıkları diğer bir çalışmada Tc-99m MAA SPECT/BT verilerinin kullanımı uzun vadede terapötik etkinliği ve uygulanacak aktiviteyi optimize etmek için tümör ve sağlıklı karaciğerde absorbe olan doza dayalı bir dozimetrik yaklaşımın elde edilmesini sağladığını vurgulamışlardır.

Biz de literatürdeki bu bulgular ışığında çalışmamızda Tc-99m MAA SPECT görüntüleri ve MIRD (The Medical Internal Radiation Dosimetry) yöntemini kullanarak objektif tümör yanıtı ve tümör kontrol oranı sağlamak için bir tümör dozu gerekip gerekmediğini değerlendirdik ve bu eşik değerin tümör yanıtı, sağkalım ve karaciğer toksisitesi açısından prediktif olup olmadığını araştırdık.

Literatürde çeşitli retrospektif çalışmalar, tümörler tarafından alınan ortalama dozun hem resin (125), hem de cam mikroküreler (126) için tedavi sonrası objektif yanıt izlenenlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte tutarlı bir eşik değer rapor edilmemiştir.

Ho ve ark. (127) 71 HCC hastası ile yaptıkları çalışmada tümör dozu > 225 Gy (median doz) olan 32 hastanın 12'sinde (%37.5), < 225 Gy olan 39 hastanın 4'ünde

(%10.3) parsiyel yanıt elde etmişlerdir ($P<0.006$). Tc-99m MAA görüntülerine dayanan partisyon modeli ile hesaplanan tahmini tümör dozunun radyolojik yanıt oranı ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır.

Garin ve ark. (122) 36 HCC hastasını Y-90 cam mikroküreler ile tedavi etmişlerdi. Toplam 58 tümörün Tc-99m MAA SPECT/BT analizine göre planlanan tümör dozunu (Tplan D) yanıt veren lezyonlarda $372,7\pm142,0$ Gy ve yanıt vermeyen lezyonlarda $153,8\pm80,8$ Gy olarak bulmuşlardır ($p<0,0001$). 205 Gy'i tümör eşik dozu olarak aldıklarında 205 Gy'in altında Tplan D değeri ile tedavi edilen 13 lezyondan hiçbirinin tedaviye yanıt vermediğini 205 Gy veya daha yüksek Tplan D değeri ile tedavi edilen 45 lezyondan 40'nın tedaviye yanıt verdiğini görmüşler. Univariante analizlerinde sadece planlanan ve düzeltilen tümör dozları yanıtla anlamlı korelasyona sahip iken multivariate analizlerine göre sadece düzeltilen tümör dozunun (Tcor D) yanıtla korelasyon göstermeye devam ettiğini belirtmişlerdir ($p=0,019$).

Mazzaferro ve ark. (126) cam mikroküre ile tedavi edilmiş HCC hastasıyla yapmış oldukları çalışmada 65 tümör lezyonunu retrospektif dozimetrik analize dahil etmişlerdir. Lezyonların median absorpsiyon dozunu 387 Gy ($24-1.478$ Gy) bulmuşlar ve radyolojik yanıtın hedef lezyonlar tarafından absorbe olan doz ile korele olduğunu gözlemlemişler ($p <0.001$). Ayrıca 500 Gy'lik bir eşik değer, objektif yanıtı önemli ölçüde tahmin etmiş ve yanıt vermeyenlerin %20 oranında sınırlı kaldığını saptamışlardır.

Strigari ve ark. (128) HCC lezyonları bulunan ve Y-90 mikroküreleri ile tedavi edilen 73 hastayı tümör ve normal karaciğer dozunu değerlendirmek için geriye dönük olarak analiz etmişler. Tümörde ortalama 110 Gy dozu ile EASL kılavuzu ve RECIST'e göre sırasıyla hastaların %74 ve %55'inde tam veya kısmi yanıt gözlemlemişler ve öngörülen tümör kontrol oranını sırasıyla %73 ve %55 olarak bulmuşlar. Tümöre 100-120 Gy'den daha yüksek dozlar verilmesi hastaların en az %50'sinde PR veya CR (her iki kritere göre) elde edebileceğini saptamışlardır.

Biz de çalışmamızda literatürdeki bilgiler paralelinde Tc99m-MAA hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntülerine dayanarak tümör yanıtı ve tümör dozu arasında güçlü bir korelasyon bulduk. 250 Gy'in altında tümör dozu değeri ile tedavi edilen hastaların EORTC'e göre %72'si, RECIST'e göre %84'ü tedaviye yanıt vermezken EORTC'e göre hastaların %77'sinde, RECIST kriterlerine göre %59'unda objektif

tümör yanıtı elde edildi. 250 Gy etkinlik eşiği izlenen tümör kontrol oranını önemli ölçüde öngördü (%95) ve progresyon gösteren hastalar %5 ile sınırlı kaldı.

Bizim çalışmamızın diğer temel bulgusu tümör tarafından emilen doz ile progresyonsuz sağkalım (PSK) ve genel sağkalım (GSK) arasında ilişki saptanmasıdır. Bu konu ile ilgili literatürde yaptığımız taramada çok az veriye ulaştık. Bunlardan biri Ho ve ark. (127) Y-90 mikroküre ile tedavi ettikleri 71 HCC hastası ile ilgili çalışmaydı. Ho ve ark. tahmini tümör doz ve sağkalım arasında korelasyon analizi için eşik değeri 300 Gy olarak seçmişlerdi. Tahmini tümör dozu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da ($p = 0,35$) > 300 Gy tümör dozu almış 36 hastada median sağkalım 11.0 ay ile < 300 Gy tümör dozu almış 35 hastada 6.8 aydan daha iyi olduğunu vurgulamışlar. Partisyon modeli ile Tc-99m MAA görüntülerine dayanan tahmini tümör dozları, açık cerrahi sırasında tümör yüzeyinde bir beta sensörü tarafından ölçülen radyasyon dozları ile aynı şekilde, yanıt oranını ve sağkalımı tahmin edebileceği sonucuna varmışlardır.

Garin ve ark. (122) yapmış oldukları çalışma ile tümör tarafından emilen doz ile sağkalım arasında bir ilişki saptamışlar ve radyoembolizasyonda bu bulgu ile literatürde daha önce karşılaşılmadığını söylemişlerdir. Univariate analizde PSK ile korelasyon gösteren parametrelerin alfa-fetoprotein, planlanan tümör dozu (Tplan D) ve düzeltilmiş tümör dozu (Tcor D) olduğunu göstermişler ve multivariate analizine göre, bu 3 parametrenin PSK ile korelasyon göstermeye devam ettiğini vurgulamışlardır (AFP için $p=0,0372$ ve Tplan D ve Tcor D için $p=0,0025$). Univariate analizde GSK ile korelasyon gösteren parametrelerin Tplan D ve TcorD olduğunu göstermişler, ama hiçbirinin multivariate analizinde anlamlılığını sürdüremediğini belirtmişlerdir.

Mazzaferro ve ark. (126) yakın zamanda yaptıkları çalışmada; Y-90 RE ile tümör kontrol oranının hasta sonucunu önemli ölçüde etkilediğini ve yanıtı olmayan hastalara karşı yanıt verenlerde, önemli bir 3-yıllık sağkalım farkı kayıt edildiğini bildirmişlerdir (%9.1 karşı %18.4; $p = 0.009$). Median sağkalımı yanıt veren hastalarda 17 ay, yanıt vermeyen hastalarda ise 10 ay olarak bulmuşlardır. En büyük tümör çapı, karaciğerdeki tümör yükü ve tümör kontrol oranının univariate analizde PSK ile önemli ölçüde ilişkili olduklarını gözlemlemişler. Multivariate analizde ise en büyük tümör çapı ve tümör kontrol oranının PSK ile korelasyon göstermeye devam ettiğini söylemişlerdir. Ayrıca Y-90 RE etkisinin %75'in üzerinde tümör kontrol oranı ve univariate ve multivariate

analizlerde tümör yanıtının hem PSK, hem de GSK ile önemli ölçüde ilişkili olması sayesinde doğrulandığını vurgulamışlar.

Garin ve ark. (122) tümör tarafından emilen dozla, Mazzaferro ve ark. (126) ise tümör kontrol oranı ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamız ise gösterdi ki hastalık ilerlemesi 250 Gy üzerinde bir tümör eşik dozu ile öngörülebilir, çünkü bu değerler anlamlı şekilde daha yüksek PSK bulunan hasta grubunun belirlenmesine imkan verdi. Bu durum ise bize iyi bir etkinlik elde etmek için tümör tarafından emilen dozda bir eşik değere ulaşılması gerektiğini doğrular. Aslında tümöre verilen doz bu eşik değere eşit veya yüksek olduğunda median PSK 2 aydan 10.7 aya ($p<0,001$) ve median GSK 9 aydan 17.6 aya ($p=0,018$) çıkmaktadır.

Sağkalımı etkilediği bilinen başka parametreler (karaciğer fonksiyonu, tümör yükü, Barselona klinik karaciğer kanseri evresi, sirozla ilişkili eşlik eden hastalık vs.) bulunduğu için, tümör dozu ve GSK (özellikle uzun dönem sağkalım) arasındaki korelasyon daha büyük takipler ve başka çalışmalar ile doğrulanması gerekir (122).

Radyasyon ilişkili hepatik yaralanma eksternal ışın radyoterapisi kullanılarak karaciğer malignansilerinin tedavisindeki en önemli engeldir. Konvansiyonel eksternal ışın radyoterapisi kullanılarak tüm karaciğerde 40 Gy değerini geçen dozlarda ölümcül potansiyele sahip radyasyon hepatiti görülme sıklığı yaklaşık %75'tir (129). Bu yüzden eksternal ışın RT'si kullanılarak tümörosidal dozların elde edilmesi güçtür. Fokal hastalıkların tedavisinde daha yüksek radyasyon dozlarının verilmesi için konformal ve sterotaktik radyoterapi teknikleri kullanılabilir (130); bununla birlikte, hepatik metastazlar sıklıkla multifokal ve düzensiz şekillidir ve karaciğer hacminin büyük kısmının yerini alabildiğinden hastaların çok az kısmı bu tür tedaviler için uygun adaylardır (123).

Radyasyona karaciğer yanıtı (toksisite) Y-90 ile RE'da eksternal ışın RT'den farklı görünmektedir. Bu durum büyük oranda Y-90 mikroküre tedavisinin seçiciliği ile sürdürülen düşük doz oranlarına bağlıdır. Karaciğer toksisitesinin şiddeti ve şekli her iki teknikte radyo-pato-biyolojik farklılıklarla ilişkilidir. Karaciğere eksternal ışın RT'den kaynaklanan radyasyon hasarının patogenezinde sentrilobüler bölgedeki damar hasarı baskındır. Eksternal ışın radyasyonu eksentrik duvar kalınlaşması ve sonrasında venooklüzif hastalığa yol açan lümen obliterasyonu gibi santral ven değişiklikleridir (131). Bununla birlikte, mikrokürelerden gelen radyasyon primer olarak portal triadda

birikir. Santral venin radyasyon kaynağından görece olarak ayrılmış olmasının venooklüzif hastalığa bağlı toksisitenin minimize edilmesinde önemli olduğu öne sürülmektedir. Bununla birlikte, safra kanalı ve distal portal dallarda radyasyon etkileri ile ilişkili toksisiteye dikkatle yaklaşılmalıdır (123).

Eksternal ışın RT'sine kıyasla Y-90 RE ile birlikte teröpatik oran anlamlı şekilde iyileşmiştir ve Y-90 RE ile tümör tarafından emilen dozlar tipik olarak karaciğer dokusundakinden 4 ila 6 kat daha yüksektir (132). Y-90 RE ile tümörosidal doz açık bir şekilde saptanamamıştır ve klinik olarak iyi tolere edildiği düşünülen karaciğer tarafından emilen dozlar sıklıkla kaba dozimetrik hesaplamalara dayanmaktadır. Görece olarak geniş bir güvenlik aralığı ile birlikte nesnel bir yanıt oluşturan Y-90 ile RE'nun klinik etkinliği bir dizi çalışmada açık bir şekilde gösterilmiş olsa da (50,133-138), güvenli bir karaciğer tarafından emilen doz henüz tanımlanamamıştır.

Chiesa ve ark. (139) Y-90 cam mikroküre ile tedavi edilmiş 52 HCC hastasının, 6 aylık takibinde median 99 Gy normal karaciğer dozu ve %38'lik toksisite görülme sıklığıyla 20 karaciğer dekompanzasyon vakası tesbit etmişlerdir. Strigari ve ark. (128) aynı patolojide (73 HCC hastası) aynı 6 aylık zaman diliminde fakat resin mikroküreleriyle median 36 Gy (6-78) karaciğer dozu ile hastaların %31'inde (23/73) $\geq G_2$, %21'inde (15/73) $\geq G_3$ ve %11'inde (8/73) $\geq G_4$ karaciğer toksisitesi (%63) görülme sıklığı bildirmişlerdir. Bu paradoks değişik tipteki kürelerle açıklanabilir (140).

Sangro ve ark. (101) primer ve metastatik karaciğer kanserli 45 hastada resin mikroküreler ile 40 Gy dozunu toksisite için eşik doz olarak göstermişler. Cremonesi ve ark (141) ise metastatik karaciğer kanseri olan 20 hastada Tc-99m MAA SPECT ile resin mikroküre tedavisi öncesinde 40 Gy doz limitlerinde toksisite saptanamamışlardır.

Garin ve ark (122) 36 hepatoselüler karsinomalı (HCC) hastayı Y-90 cam mikroküre ile tedavi etmişlerdir. Tedavi sonrası takiplerde 7 hastada hepatik dekompanzasyonunun klinik bulguları gelişmişti. Bu durumun biliyer sirozu bulunan bir hastada ölümcül olduğu (hasta tedaviden 2 ay sonra ölmüştü) doğrulanmıştı, ama diğer 6 hastada (4'ünde başlangıçta Child B durumu vardı) gerilemişti. Enjekte edilen normal karaciğer dozları tedavi sırasında 47,1, 81,5, 92,4, 114,5, 117 ve 127 Gy (çok odaklı HCC bulunan bir olguda incelenmemiştir) olarak değerlendirilmişti.

Lau ve ark. (125) 18 inoperable HCC hastasını Y-90 mikroküre ile tedavi etmişlerdi. Tedavi sonrası normal karaciğer dozu 50-100 Gy arasında olan hastalarda herhangi karaciğer toksisitesi gözlemlenmemişlerdir. Ayrıca Kao ve ark. (142) 10 HCC

hastasına 20 Y-90 resin mikroküre enjeksiyonu yapmışlar. Tümör dışı karaciğer dokusu tarafından emilmesi öngörülen doz ≤ 51 Gy iken radyoembolizasyonu takip eden 3 ay içinde önemli bir toksisite olmadığını bildirmişlerdir.

Gulec ve ark. (123) Y-90 resin mikroküre ile tedavi uygulanmış, primer ve metastatik karaciğer kanserli 40 hastanın tedavi kayıtları ve takip verilerini geriye dönük olarak incelemişler. 99 Gy'e dek tümör dışı karaciğer tarafından emilen dozlarda klasik klinik radyasyon hepatiti veya terapi ile indüklenen karaciğer yetmezliği saptamamışlardır. Hastaların %63'ünde önemli KCFT değişiklikleri izlenmezken %18'inde başlangıçtaki KCFT anormalliklerinin 2 ila 4 haftada iyileşme gösterdiğini gözlemlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise median 40 Gy (10-102 Gy) karaciğer dozu ile radyoembolizasyondan sonraki 3 ayda hastaların %3.7'sinde (2/54) $\geq G2$, %3.7'sinde (2/52) $\geq G3$ geçici karaciğer toksisitesi gözlemlendi. G4 karaciğer toksisitesi hiçbir hastada gözlenmedi. Bu hastaların hiçbirinde klinik radyasyon hepatiti ve terapi ile indüklenen karaciğer yetmezliği yoktu. Normal karaciğer dozu, grade 3 geçici toksisite gözlenen iki hastada 39 Gy ve 90 Gy iken, grade 2 toksisite izlenen diğer iki hastada ise 46 Gy ve 74 Gy olarak değerlendirildi. Bu hastalarda geçici toksisite gözlenen 3 hastanın tümör dışı karaciğer dozu 90 Gy'in altındaydı. Bu hastaların 2'sinde 50 Gy'in altında bulunmuştur. Bunun ötesinde standart yolla tedavi edilen 3 hastada tümör dışı karaciğer dozu 95 Gy'den yüksek olmasına rağmen (96, 98 ve 102 Gy) yan etki gelişmedi.

Ayrıca literatürde normal karaciğer tarafından emilen dozlar 34-181 Gy aralığında bildirilmiştir (138,143-146). Bu değişkenlik temel olarak benimsenen dozimetrik metodolojilerdeki farklılıklara, kürelerin türü ve özellikle GBq başına küre sayısına bağlıdır. Altta yatan farklı fonksiyonel karaciğer anormallikleri ve önceki tedaviler ile birlikte farklı hastalık tiplerini içeren mevcut geriye dönük verilerin heterojenliğiyle de ilişkilidir. Bu veriler normal karaciğer için tolere edilebilen maksimum dozun doğru olarak belirlenmesinin güçlüğü gösterir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda; Tc99m-MAA SPECT' in, radyoembolizasyona yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın tahmini anlamında prediktif değere sahip olduğu görülmüştür.

Tc-99m MAA hepatic arter perfüzyon sintigrafisi görüntülerine dayanarak tedavi yanıtı ve tümör dozu arasında güçlü bir korelasyon elde ettik. Tanısal anjiyografi sonrası elde edilen Tc-99m MAA SPECT verilerine dayanan tümör dozimetresinin kullanımı teröpatik planlamanın ve uygulanacak aktivitenin adaptasyonuna imkan vermektedir. 250 Gy etkinlik eşiği tümör kontrol oranını önemli ölçüde öngördü (%95) ve progresyon gösteren hastalar %5 ile sınırlı kalmıştır..

250 Gy ve üzerinde tümör eşik dozu ile yüksek PSK elde edilmesi nedeniyle hastalık progresyonunu öngörmeye önemli bir kriterdir. Bu durum ise bize iyi bir etkinlik elde etmek için tümör tarafından emilen dozda bir eşik değere ulaşılması gerektiğini doğruladı.

7. ÖZET

MİKROKÜRE TEDAVİSİ ALMIŞ PRİMER VE METASTATİK KARACİĞER KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR YANITI VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Y-90 mikroküre ile radyoembolizasyon primer ve metastatik karaciğer kanserli hastaların tedavisinde daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Tanısal anjiyografi sonrası elde edilen Tc-99m MAA sintigrafisinin tedavi etkinliğinin öngörülmesinde, doz hesaplamasında önemli rol oynadığı düşünülmekle birlikte bu alanda Tc-99m MAA sintigrafisinin kantitatif değerlendirilmesi ile yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmada amacımız; Tc-99m MAA SPECT görüntüleri kullanılarak objektif tümör yanıtı sağlamak için bir tümör dozu gerekip gerekmediğini değerlendirmek ve bu eşik değerın tümör yanıtı, sağkalım ve karaciğer toksisitesi açısından prediktif olup olmadığını kontrol etmektir.

Yöntemler: Çalışmamıza Ağustos 2010 ve Nisan 2013 tarihleri arasında anrezektabl karaciğer tümörü tanısı ile Y-90 resin (SIR-Spheres®) veya cam (TheraSphere®) mikroküre tedavisi almış 54 hasta dahil edildi (20 kadın, 34 erkek, median yaş 60). Tc-99m MAA SPECT görüntüleri ve MIRD (The Medical Internal Radiation Dosimetry) yöntemi kullanılarak normal karaciğer ve tümör için ortalama dozlar her bir hasta için hesaplandı. Yanıt RECIST ve EORTC kriterlerine göre değerlendirildi. Sağkalım analizlerinde Kaplan Meier sağkalım analizi ve univariate cox regresyon analizi kullanıldı. Tümör yanıtı ile çalışmadaki diğer parametrelerin ilişkisine logistik regresyon analizi ile bakıldı. Univariate analizde $p < 0,10$ olan değişkenler multivariate analizle değerlendirildi.

Sonuçlar: 54 Y-90 mikroküre tedavisi yapıldı (8'i Y-90 cam mikroküre ile; 46'sı Y-90 resin mikroküre ile). Multivariate analizde yanıt ile ilişkili tek parametre tümöre verilen dozdu ($p < 0,01$). ≥ 250 Gy tümör dozu ile RECIST ve EORTC kriterlerine göre hastaların sırayla %59 ve %77'sinde objektif tümör yanıtı izlendi ve her iki kritere göre tümör kontrol oranı %95 olarak belirlendi. Ayrıca multivariate analizde sadece tümör tarafından emilen doz ile progresyonsuz sağkalım (PSK) ($p < 0,001$) ve genel sağkalım

(GSK) ($p=0,018$) arasında ilişki saptandı. Tümöre verilen doz ≥ 250 olduğunda median PSK 2 aydan 10.7 aya ($p<0,001$) ve median GSK 9 aydan 17.6 aya ($p=0,018$) çıkmaktadır. Bunun dışında median 40 Gy (10-102 Gy) karaciğer dozu ile radyoembolizasyondan sonraki 3 ayda hastaların %3.7'sinde (2/54) $\geq G2$, %3.7'sinde (2/54) $\geq G3$ geçici karaciğer toksisitesi gözlemlendi. G4 karaciğer toksisitesi hiçbir hastada gözlemlenmedi. Bu hastaların hiçbirinde klinik radyasyon hepatiti ve terapi ile indüklenen karaciğer yetmezliği izlenmedi.

Yorumlar: Tc99m-MAA SPECT radyoembolizasyona yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımın tahmini anlamında prediktif değere sahiptir. Tc-99m MAA SPECT görüntülerine dayanan dozimetre hasta seçimi ve özellikle seçilen hastalarda tedavi planının adaptasyonu için kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Tc-99m MAA, Y-90, tümör yanıtı, sağkalım.

8. ABSTRACT

EVALUATION OF FACTORS AFFECTING TUMOR RESPONSE AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH PRIMARY AND METASTATIC LIVER CANCER TREATED WITH MICROSPHERES

Radioembolization with Y-90 microsphere is becoming an increasingly used modality in the treatment of patients with primary or metastatic liver cancer. Although Tc-99m MAA scintigraphy performed following diagnostic angiography has an important role in predicting effectiveness of treatment and dose estimation, number of studies using quantitative assessment of Tc-99m MAA scintigraphy is limited in this field. In the present study, the aim was to assess whether a tumor dose is required to obtain objective tumor response and to check whether this threshold value is predictive in terms of tumor response, survival and liver toxicity by using Tc-99m MAA SPECT images.

Methods: Overall, 54 patients (20 women, 34 men; median age: 60 years) who underwent Y-90 Resin (SIR-Spheres[®]) and Glass (TheraSphere[®]) microsphere treatment with a diagnosis of unresectable liver cancer between August, 2010 and April, 2013 were included to the study. Mean doses to normal liver and tumor were estimated for each patient by using Tc-99m MAA SPECT images and MIRD (The Medical Internal Radiation Dosimetry) method. The responses were assessed according to RECIST and EORTC criteria. Kaplan-Meier survival curves and univariate cox regression analysis were used in survival analysis. The relationship between treatment response and other parameters included were assessed by using logistic regression analysis. The variables with a p value<0.01 in univariate analysis were assessed by multivariate analysis.

Results: Fifty-four Y-90 microsphere treatments (8 by using Y-90 glass microsphere and 46 by using Y-90 resin microsphere) were performed. In the multivariate analysis, the only parameter related to response was tumor dose (p<0.01). By a tumor dose of ≥ 250 Gy, objective tumor response was observed in 59% and 77% of the patients according to RECIST and EORTC criteria, respectively and tumor control

rate was found as 95% according to both criteria. In addition, it was found that only tumor absorbed dose was correlated with progression-free survival ($p<0.001$) and overall survival ($p=0.018$). When tumor dose was 250 Gy or higher, median PFS increased from 2 to 10.7 months ($p<0.001$), while median OS from 9 to 17.6 months ($p=0.018$). However, reversible $\geq$ G2 liver toxicity was observed in 3.7% (2/54) of the patients within 3 months after radioembolization by a median liver dose of 40 Gy (10-102 Gy). There was reversible $\geq$ G3 liver toxicity in 3.7% (2/54) of the patients while no G4 liver toxicity was observed. Clinical radiation hepatitis and treatment-induced liver failure wasn't observed in any of these patients.

Conclusion: The Tc-99m MAA SPECT has a predictive value in terms response to radioembolization, progression-free and overall survival. Dosimetry based on Tc-99m MAA SPECT images can be used in the selection of the patients and, in particular, to adaptation of treatment plan in selected patients.

Key words: Tc-99m MAA, Y-90, tumor response, survival.

9. KAYNAKLAR

1. Clark HP, Carson WF, Kavanagh PV, Ho CP, Shen P, Zagoria RJ. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiographics* 2005; 25(Suppl 1):3-23.
2. Iseelbacher KJ, Dienstag JL. Tumors of the liver. In: Iseelbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL,(ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, Inc. 1994; 1497-8.
3. Van De Wiele C, Defreyne L. Yttrium- 90 labelled resin microspheres for treatment of primary and secondary malignant liver tumors: *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 317-23.
4. Dodd GD 3rd, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20(1):9-27.
5. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119(6):647-51.
6. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg* 1989; 210(2):127-38.
7. Sanjeeva P. Kalva AT, Stephan W. Recent Advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics* 2008; 28: 101–17.
8. Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 237-57.
9. Ariel IM. Radioactive isotopes for adjuvant cancer therapy. *Arch Surg* 1964; 89: 244–9.
10. Yip D, Allen R, Ashton C, Jain S. Radiation-induced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium microspheres in the treatment of metastatic colon cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 347–9.
11. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954; 30: 969–84.
12. Kennedy A. Recommendation For Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report From The Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 2007; 68: 13-23.
13. Sadler TW. Digestive System In: *Langman's medical embryology*. 6th edition 1990; 242-5.
14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Glands associated with the digestive tract in: *Basic Histology* 8th edition 1995; 306-18.
15. Şimşek İ. Karaciğer Tümörleri In: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003; 1766-71.

16. Kilickesmez O, Bayramoglu S, Inci E, Cimilli T. Value of apparent diffusion coefficient measurement for discrimination of focal benign and malignant hepatic masses J Med Imag Radiat On 2009; 53: 50–5.
17. Snell RS. Accessory organs of the gastrointestinal tract in: Clinical anatomy for medical students. 5th edition 1995; 216-21.
18. Pelage JP, Soyer P, Bucheler E. Normal radiological anatomy and variants. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2003; 11-25.
19. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. Physiol Rev 1971; 51: 23-45.
20. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982; 6: 39.
21. Fasel JH, Gailloud P, Terrier F. Segmental anatomy of the liver: a review and proposal for an International working nomenclature. Eur Radiol 1996; 6: 834-7.
22. Kennedy AS. Y-90-microsphere brachytherapy is effective in treating unresectable colorectal liver metastases. Am J Hematol Oncol 2006; 5: 1–5.
23. Cho KJ, Lunderquist A. The peribiliary vascular plexus: the microvascular architecture of the bile duct in the rabbit and in clinical cases. Radiology 1983; 147: 357-64.
24. Rendon C. Nelson. Normal Segmental Anatomy of the Liver. In: Patriek C, Qiles W: Margulis and Burhenne's Alimentary Tract Radiology. Fifth Edition. St. Louis: Mosby's Year Book Inc 1994; 2: 1440-52.
25. Poon RT, Fan ST, Tsang FH, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. Ann Surg 2002; 235: 466-86.
26. Bookstein N. Arterioportal communications, observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transysal types. Radiology 1982; 142: 581.
27. Nakamura S, Tsuzuki T. Surgiq. I anatomy of the hepatic veins and the inferior vena cava. Surg Gynecol Obstet 1981; 152: 43-50.
28. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 1. cilt, Güneş Kitabevi 2001; 265-73.
29. Skandalakis JP. Skandalakis' surgical anatomy. Chapter 19. Liver.
30. Williams PL. Gray's anatomy, London 1989; 818.
31. Klatskin G, Conn HO. Histopathology of the Liver. Volume 1, First edition. Oxford University Press USA, 1993.
32. Bult W, Vente MAD. Microsphere radioembolization of liver malignancies: current developments: The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: 2009; 53: 323-35.

33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
34. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009; 27(34): 5734–42.
35. Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: *Neoplasms of the Liver*, Okuda, K, Ishak, KG (Eds), Springer, Tokyo 1989.
36. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2557–76.
37. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42: 1208–36.
38. Itoh K, Nishimura K, Togashi K. Hepatocellular carcinoma: MR imaging *Radiology* 1987; 164(1): 21–5.
39. Friedman AC, Frazier S, Hendrix TM. The Liver. Focal Diseases. In: Friedman AC, Daehman AH. *Radiology of the Liver. Biliary Tree and Pancreas*. St. Louis. Mosby 1994: 169–328.
40. Kojiro M, Nakashimo T. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K Ishak KG eds. *Neoplasms of the liver*. New York. Springer Verlag 1987.
41. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2001; 35: 421–30.
42. Fernandez MP, Redvanly RD. Primary hepatic malignant neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1998; 36: 333–48.
43. Fulcher AS, Sterling RK. Hepatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance features. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 463–71.
44. LaBrecque DR. Mass lesions and neoplasia of the liver in: current diagnosis and treatment in gastroenterology, 2nd edition. Appleton and Lange 2003; 696–725.
45. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. *Principles of Surgery*, Philadelphia Mc Graw- Hill Company 1989; 1347.
46. Foster JH. Surgical Treatments of Metastatic Liver Tumors, *Hepatogastroenterol* 1990; 37: 182–7.
47. Pisani P, Parkin DM, Bray F et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83: 18–29.

48. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, et al. Selective Internal Radiation Therapy with SIRSpheres for the Treatment of Unresectable Colorectal Hepatic Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 1179–86.
49. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J. Haematogenous metastasis patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150: 195–203.
50. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C. Resin Y-90-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 412-25.
51. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, Espat NJ. Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21): 3016-9.
52. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 847–55.
53. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2004; 178: 188–211.
54. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, Mulcahy MF, Takahashi G, Hansen PD, et al. Y-90 Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors Preliminary Results From a Multi-institutional Experience. *Ann Surg* 2008; 247: 1029–35.
55. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin Y-90-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271–9.
56. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, et al. Radioembolization in Patients with Hepatic Metastases from Breast Cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19: 683–90.
57. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, Beny A, Dezarn WA. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 2009; 27(6): 682-90.
58. Lai CL, Wu PC. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 62: 479-83.
59. Sangro B, Salem R. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 422-31.
60. Yau T, Chan P, Epstein R, Poon RT. Management of advanced hepatocellular carcinoma in the era of targeted therapy. *Liver Int* 2009; 29: 10-7.
61. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik L. Yttrium-90 radioembolization using Therasphere® in the management of primary and secondary liver tumors *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53; 311-6.

62. Beaugrand M, Tuzet S. Medical Treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepato-Gastroenterol* 1992; 39: 123-32.
63. Bujold A, Dawson LA. Stereotactic radiation therapy and selective internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 15: 54-63.
64. Taremi M, Ringash J. Upper abdominal malignancies: intensity- modulated radiation therapy. *Front Radiat Ther Oncol* 2007; 40: 272-88.
65. Aytekin C, Fırat A. Karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyofrekans ablasyon. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2002; 1: 36-40.
66. Wallace S, Chansangavej C, Infusion- embolization. *Cancer* 1984; 54: 2751- 65.
67. Lau WY, Lai EC. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma With Transarterial Radioembolization: Iodine-131-Lipiodol *ANZ J Surg* 2008; 78: 331–2.
68. Malagari K. Drug-eluting particles in the treatment of HCC: chemoembolization with doxorubicin-loaded DC Bead. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 1643–50.
69. Sato KT, Omary RA. The role of Tumor Vascularity in Predicting Survival after Yttrium-90 Radioembolization for Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 1564-9.
70. Giammarile F, Bodei L EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1393-406.
71. Vente MAD, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MAAJ, Zonnenberg BA, Lam MGEH, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol* 2009; 19: 951–9.
72. Sebastian AJ, Szyszko T, Al-Nahhas A, Nijran K, Tait NP. Evaluation of hepatic angiography procedures and bremsstrahlung imaging in selective internal radiation therapy: a two-year single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(3): 643-9.
73. Keppke AL, Salem R, Reddy D, Huang J, Jin J, Larson AC, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(3): 768-75.
74. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Kulik L, et al. Radioembolization with Y-90 microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 571-92.
75. Jakobs TF, Saleem S, Atassi B, Reda E, Lewandowski RJ, Yaghmai V, et al. Fibrosis, portal hypertension, and hepatic volume changes induced by intraarterial radiotherapy with (90)Yttrium microspheres. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2556–63.
76. Memon K, Lewandowski RJ, Kulik L, Riaz A, Mulcahy MF. Radioembolization for Primary and Metastatic Liver Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21: 294-302.

77. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of ¹³¹I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 26: 1156-61.
78. Kim JK, Han KH, Lee JT, Paik YH, Ahn SH, Lee JD, et al. Long-term clinical outcome of phase IIb clinical trial of percutaneous injection with holmium-166/chitosan complex (Milican) for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(2): 543-8.
79. Coldwell D, Sangro B. General Selection Criteria of Patients for Radioembolization of Liver Tumors. *American Journal of Clinical Oncology* 2011; 34: 337-41.
80. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *RadioGraphics* 1999; 19: 399-414.
81. Cosin O, Bilbao JJ, Alvarez S, de Luis E, Alonso A, Martinez-Cuesta A. Right gastric artery embolization prior to treatment with Yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 98-103.
82. Kennedy A, Nag S, Salem R. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13-23.
83. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with Y-90ttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1251-78.
84. Wang SC, Bester L, Burnes JP, Clouston JE, Hugh TJ, Little AF, et al. Clinical care and technical recommendations for ^{Y-90}ttrium microsphere treatment of liver cancer. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2010; 178-87.
85. Sirtex Medical. SIR-Spheres® Microspheres Package Insert. Sirtex Medical Limited, Lane Cove 2006.
86. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients. *Radiology* 2002; 224: 542-7.
87. Kennedy AS, Dezarín WA, McNeillie P. Dosimetry and dose calculation. In: Bilbao JJ, Reiser MF (eds). *Liver Radioembolization with Y-90 Microspheres*. Springer-Verlag, Berlin 2008; 51-9.
88. Liu DM, Salem R, Bui JT. Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 911-35.
89. Rohrer RH. Nuclear Physics and Radiation, In: *Principles of Nuclear Medicine*, Wagner HN (ed.), 2nd edition, p:72-94, W.B. Saunders Company, USA, 1995.

90. Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT A Clinical Guide, New York, Thieme Medical Publishers 2009.
91. Foley WD, Rochem RJ. Computed Tomography: Focal and diffuse liver disease. *Radiol Clin North Am* 1991; 29(6): 1213-33.
92. Assumpcao L, Choti M, Pawlik TM, Gecshwind JF, Kamel IR. Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance. *Abdom Imaging* 2009; 34(6): 675-85.
93. Bhumsuk K, Seock-Ah I. Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *BMC Cancer* 2011; 20: 11: 452.
94. Flamen P, Vanderlinden B. Multimodality imaging can predict the metabolic response of unresectable colorectal liver metastases to radioembolization therapy with Y-90 labeled resin microspheres. *Phys Med Biol* 2008; 53: 6591-603.
95. Blodgett TM, Meltzer CC. PET/CT: form and function. *Radiology* 2007; 242: 360-85.
96. Young H, Baum R. Measurement of clinical and subclinical tumour response using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC Recommendations. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773-82.
97. Kapoor V, McCook BM. An introduction to PET/CT imaging. *Radiographics*. 2004; 24: 523-43.
98. Geschwind JF, Salem R, Carr BI. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 194–205.
99. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1237–48.
100. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1494–500.
101. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008; 112(7): 1538-46.
102. Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. Radiation pathology. 1st ed. New York: Oxford University 2001; 249–57.
103. Rühl R, Seidensticker M, Peters N, Mohnike K, Bornschein J, Schütte K, et al. Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: assessment of the liver function after Yttrium-90 radioembolization with resin microspheres or after CT-guided high-dose-rate brachytherapy. *Dig Dis* 2009; 27(2): 189-99.
104. Gaba RC, Lewandowski RJ, Kulik LM. Radiation lobectomy: preliminary findings of hepatic volumetric response to lobar yttrium-90 radioembolization. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1587-96.

105. Hoffmann RT, Bilbao JI, Jakobs TF, Diaz-Dorrensoro L, Desloques L, Reiser MF. Complications and side-effects. In: Bilbao JI, Reiser MF (eds). Liver Radioembolization with Y-90 Microspheres. Springer-Verlag, Berlin 2008; 139-46.
106. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with Y-90ttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1425–39.
107. Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Radiologic findings following Y-90 radioembolization for primary liver malignancies. Abdom Imaging 2009; 34(5): 566-81.
108. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A. Multimodality imaging following Y-90 radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. Radiographics 2008; 28: 81–99.
109. Salem R, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato K, Martínez de la Cuesta A. Radioembolization: identifying and managing anatomic variants. In: Bilbao JI, Reiser MF (eds). Liver Radioembolization with Y-90 Microspheres. Springer-Verlag, Berlin 2008; 43-50.
110. Yu JS, Kim KW, Jeong MG, Lee DH, Park MS, Yoon SW. Predisposing factors of bile duct injury after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatic malignancy. Cardiovasc Intervent Radiol 2002; 25: 270-4.
111. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 935–51.
112. Sirtex Medical. SIR-Spheres® Training Program: Physicians and Institutions. Sirtex Medical, Lane Cove, undated.
113. Leung TWT, Lau WY, Ho SKW. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ^{Y-90}ttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33: 919–24.
114. Steven C. Rose, Carl K. Hoh. Hepatopulmonary Shunt Reduction Using Chemoembolization to Permit Yttrium-90 Radioembolization. J Vasc Interv Radiol 2009; 20(6): 849-51.
115. Leung TW, Lau WY, Ho SK. Measuring lung shunting in hepatocellular carcinoma with intrahepatic-arterial technetium- 99m macroaggregated albumin. J Nucl Med 1994; 35: 70-3.
116. Kennedy AS, Salem R. Radioembolization (Yttrium-90 Microspheres) for Primary and Metastatic Hepatic Malignancies. The Cancer Journal 2010; 16(2): 163-75.
117. Murthy R, Brown DB, Salem R. Gastrointestinal Complications Associated with Hepatic Arterial Yttrium-90 Microsphere Therapy, J Vasc Interv Radiol 2007; 18: 553–62.

118. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric Techniques in Y-90-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations. *The Journal Of Nuclear Medicine* 2006; 47(7).
119. Loevinger R, Budinger T, Watson E. MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations, Revised Edition. Society of Nuclear Medicine, New York 1991.
120. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011.
121. Gulec SA, Szejnberg ML, Siegel JA, Jevremovic T, Stabin M. Hepatic Structural Dosimetry in Y-90 Microsphere Treatment: A Monte Carlo Modeling Approach Based on Lobular Microanatomy. *J Nucl Med* 2010; 51: 301–10.
122. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J. Dosimetry Based on ^{99m}Tc-Macroaggregated Albumin SPECT/CT Accurately Predicts Tumor Response and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Y-90-Loaded Glass Microspheres: Preliminary Results. *J Nucl Med* 2012; 53: 255–63.
123. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, McNeillie P, Kennedy AS. Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: The tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio. *Journal of Translational Medicine* 2007, 5: 15.
124. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Laffont S. Effectiveness of quantitative MAA SPECT/CT for the definition of vascularized hepatic volume and dosimetric approach: phantom validation and clinical preliminary results in patients with complex hepatic vascularization treated with yttrium-90-labeled microspheres. *Nuclear Medicine Communications* 2011; 32: 1245–55.
125. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, et al. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer* 1994; 70: 994–9.
126. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C. Yttrium-90 Radioembolization for intermediate-Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase 2 Study. *Hepatology* 2013; 57: 1826-37.
127. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Johnson PJ, Li AKC. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 293-8.
128. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Y-90-SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *J Nucl Med* 2010; 51: 1377–85.
129. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 200-8.

130. Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, Pi CP, Huang CC, Lin JP: Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34: 532-9.
131. Wong CO, Salem R, Raman S, Gates VL, Dworkin HJ. Evaluating Y-90-glass microsphere treatment response of unresectable colorectal liver metastases by [18F] FDG PET: a comparison with CT or MRI. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 815-20.
132. Fox RA, Klemp PFB, Egan B, Mina LL, Burton MA, Gray BN. Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 463-7.
133. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JFH: Yttrium-90 microspheres: Radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radio* 2002, 13: 223-9.
134. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, Gebiski V. Randomized trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1711-20.
135. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B: Randomized phase 2 trial of SIR-Spheres plus Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy versus Fluorouracil/Leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2004; 88: 78-85.
136. Van Hazel G, Pavlakakis N, Goldstein D, Oliver I: Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with irinotecan. A phase I dose escalation study. *ASCO GI Symposium* 2005.
137. Van Hazel G, Price D, Bower G, Blanshard KS, Steward WP, Sharma RA. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin: A phase I dose escalation study. *ASCO GI Symposium* 2005.
138. Salem R, Lewanandowski R, Roberts C, Goin J, Thurston K, Abouljoud, Courtney A: Use of Yttrium-90 glass microspheres (Therasphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 335-45.
139. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, Bhoori S, et al. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with Y-90 glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 503-8.
140. Chiesa C, Maccauro M, Romito C, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A *et al.* Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with Y-90 microspheres *Q J Nucl Med Mol Im* 2011; 55: 168-97.
141. Cremonesi M, Ferrari M, Bartolomei M, Orsi F, Bonomo G, Aricò D, et al. Radioembolization with Y-90-microspheres: dosimetric and radiobiological investigation for multi-cycle treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2088-96.

142. Kao YH, Tan AEH, Burgmans MC, Irani FG. Image-Guided Personalized Predictive Dosimetry by Artery-Specific SPECT/CT Partition Modeling for Safe and Effective Y-90 Radioembolization. *J Nucl Med* 2012; 53: 559–66.
143. Gray BN, Burton MA, Kelleher D, Klemp PB, Matz L: Tolerance of the liver to the effects of Yttrium-90 radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 619-23.
144. Houle S, Yip TK, Shepherd FA, Rotstein LE, Sniderman KW, Theis E, Cawthorn RH, Richmond-Cox K: Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* 1989; 172: 857-60.
145. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JFH, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic Yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005, 16: 205-13.
146. Dancey JE, Shepard FA, Paul K, Sniderman KW, Houle S, Gabrys J, Hendler AL, Goin JE. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic Y-90-microspheres. *J Nucl Med* 2000; 41: 1673-81.