

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON
TEDAVİSİ UYGULANAN HEPATOSSELÜLER
KARSİNOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ
YANITININ DOKU ANALİZİ YÖNTEMİ İLE
ÖNGÖRÜLMESİ**

DR. HAKAN ABDULLAH ÖZGÜL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON
TEDAVİSİ UYGULANAN HEPATOSELÜLER
KARSİNOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ
YANITININ DOKU ANALİZİ YÖNTEMİ İLE
ÖNGÖRÜLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAKAN ABDULLAH ÖZGÜL

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. AYTAÇ GÜLCÜ

İZMİR-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar LİSTESİ	iii
GRAFİKLER LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
TEŞEKKÜR	xii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Hepatoselüler Karsinom	6
2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.1.2. Patogenez	8
2.1.3. Radyolojik Görüntüleme	10
2.1.4. Tanı ve Evreleme	10
2.1.5. Tedavi Seçenekleri	14
2.2. TARE	16
2.2.1. TARE Nedir?	16
2.2.2. TARE Tedavisinin Gelişimi	17
2.2.3. TARE Endikasyon ve Kontraendikasyonları	18
2.2.4. TARE’de kullanılan radyofarmasötikler	20
2.2.5. TARE İşlemi Öncesi Görüntüleme	21
2.2.6. Anjiyografik Değerlendirme	21
2.2.7. Doz Hesaplama	23

2.2.8.	Y-90 ile TARE Prosedürü	24
2.2.9.	HSK'da Doz-Cevap İlişkisi.....	25
2.2.10.	Komplikasyonlar	25
2.2.11.	Görüntüleme ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	26
2.3.	Radyolojik Doku Analizi (Tekstür Analiz).....	29
2.3.1.	Birinci Derece İstatistikler	30
2.3.2.	İkinci ve Daha Üst Derece İstatistikler	32
3.	GEREÇ-YÖNTEM	37
3.1.	Hasta Seçimi	37
3.2.	TARE Öncesi BT Çekim Protokolü.....	39
3.3.	Tekstür Analiz İşlemi	39
3.4.	TARE Tedavi Yanıtlarının Belirlenmesi	42
3.5.	İstatistiksel Analiz	43
4.	BULGULAR.....	44
4.1.	Demografik Özellikler	44
4.2.	Lezyon Özellikleri	45
4.3.	Lezyonlara Ait Tekstür Özellikleri	47
5.	TARTIŞMA	54
6.	SONUÇ.....	60
7.	KAYNAKLAR.....	61

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: HSK risk faktörlerinden bazıları

Tablo 2: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası

Tablo 3: Child-Pugh sınıflaması

Tablo 4: BCLC sistemi

Tablo 5: BCLC sisteminde sağkalım ve prognoz değerleri

Tablo 6: TARE tedavisi hasta dahil olma kriterleri

Tablo 7: TARE tedavisi mutlak kontraendike olan hastalar

Tablo 8: Piyasada en sık bulunan ve kullanılan radyofarmasötiklere ait bilgiler

Tablo 9: WHO ve RECIST 1.1 kriterleri

Tablo 10: mRECIST, EASL ve Choi kriterleri

Tablo 11: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri tanımlamaları

Tablo 12: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri formülleri

Tablo 13: En sık kullanılan GLCM parametrelerinin tanımları

Tablo 14: En sık kullanılan GLRLM parametrelerinin tanımları

Tablo 15: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Tablo 16: Çalışmadan dışlanma kriterleri

Tablo 17: Hastaların demografik özellikleri

Tablo 18: Lezyonların etiyolojiye göre dağılımı

Tablo 19: Lezyonların kısa eksen ve uzun eksen çapları ölçümlerine ait bilgiler

Tablo 20: YV ve YY grupları arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

Tablo 21: YV ve YY grupları arasında anlamlı farklılık göstermeyen parametreler

Tablo 22: Tekstür analiz zelliklerinin TARE tedavisine YV grubu için eik değerleri

Tablo 23: Tasarlanan modelin hasta grubu üzerindeki tahminleri ve gerçek tedavi yanıt durumu

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Dünya genelinde 2020 yılına ait HSK insidansları

Grafik 2: Lezyonların segmentlere göre dağılımı

Grafik 3: YV ve YY gruplarını ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler

Grafik 4: Pubmed üzerinden 'texture analysis' anahtar kelimesi ile gerçekleştirilen aramada saptanan çalışma sayılarının yıllara göre dağılımı



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HSK patogenezi

Şekil 2: AASLD klavuzu HSK tanı yaklaşımı

Şekil 3: EASL HSK güncel klavuzuna göre HSK tanı yaklaşımı

Şekil 4: BCLC evrelemesine uygun oluşturulmuş tedavi şemaları

Şekil 5: Tedavide önemli radyasyon dozları

Şekil 6: Tekstür analiz iş akışı basamakları

Şekil 7: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri

Şekil 8: İkinci Derece İstatistik TA parametreleri

Şekil 9: TARE tedavisi gün geçtikçe genişleyen bir uygulama alanı

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Tümör dokusunun TARE ile tedavisi

Resim 2: TARE tedavi düzeneği

Resim 3: LIFEx programı giriş ekranı

Resim 4: LIFEx programı görüntü standardizasyon ayarları ekranı

Resim 5: LIFEx programı üzerinde lezyon segmentasyonu

Resim 6: Ölçüm ile elde edilen parametreler



KISALTMALAR

HSK- Hepatoselüler Karsinom

TARE- Transarteriyel Radyoembolizasyon

TA- Tekstür Analiz

WHO- Dünya Sağlık Örgütü

HBV- Hepatit B Virüsü

HCV- Hepatit C Virüsü

VEGF- Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

USG- Ultrasonografi

BT- Bilgisayarlı Tomografi

MRG- Manyetik Rezonans Görüntüleme

DSA- Dijital Substraksiyon Anjiyografi

RG- Radyonüklid Görüntüleme-Sintigrafi

PET-BT- Pozitron Emisyon Tomografi-Bilgisayarlı Tomografi

AASLD- Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

EASL- Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

ACR- Amerikan Radyoloji Koleji

LI-RADS- Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi

ECOG- Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu

BCLC- Barselona Klinik Evreleme Sistemi

CLIP- Karaciğer Kanseri İtalyan Programı

GETCH- Fransız Evreleme Sistemi

JIS- Japon Evreleme Sistemi

GSO- Genel Sağkalım Oranı

KC Tx- Karaciğer Transplantasyonu

TAKE- Transarteriyel Kemoembolizasyon

Y-90- Yttrium-90

FDA- Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi

Tc-99m MAA- Tc-99m Makroagregat Albümin

EKG- Elektro Kardiyografi

SPECT/BT- Tek Foton Emisyon Tomografisi / Bilgisayarlı Tomografi

BSA- Vücut Yüzey Alanı

MIRD- Medikal İnternal Radyasyon Dozu

RE- Radyoembolizasyon

RECIST- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

mRECIST- Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

18F-FDG- 18F-Florodeoksiglukoz

SUV- Standartlaştırılmış alım değerleri

PERCIST- Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri

BDİ- Birinci Derece İstatistik

ROI- İlgilenilen Alanlar

İDİ- İkinci derece istatistik

GLCM- Gri Seviye Eş Oluşum Matrisi, (“Gray Level Co-Occurrence Matrix”)

GLNU- Gri Seviye Benzeşmezliği, (“Grey-Level Nonuniformity”)

GLRLM- Gri Seviye Koşu Uzunluğu Matrisi, (“Gray Level Run Length Matrix”)

GLZLM- Gri Seviye Bölge Uzunluğu Matrisi, (“Gray Level Zone Length Matrix”)

HGZE- Yüksek Gri Seviye Bölge Vurgulama, (“High Grey Level Zon Emphasis”)

LGRE- Düşük Gri Seviye Koşu Vurgulama, (“Low Grey Level Run Emphasis”)

LGZE- Düşük Gri Seviye Bölge Vurgulama, (“Low Grey Level Zone Emphasis”)

LZHGE- Uzun Bölge Yüksek Gri Seviye Vurgulama, (“Long-Zone High Gray-level Emphasis”)

LZLGE- Uzun Bölge Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Long-Zone Low Gray-level Emphasis”)

LRE- Uzun Koşu Vurgulama, (“Long Run Emphasis”)

LZE- Uzun Bölge Vurgulama, (“Long Zone Emphasis”)

NGLDM- Komşu Gri Seviye Fark Matrisi, (“Neighborhood Gray-Level Difference Matrix”)

RLGE- Uzun Koşu Düşük Gri Seviye Vurgulama, (“Long Run Low Grey-Level Emphasis”)

RLNU- Koşu Uzunluğu Benzeşmezliği, (“Run Length Nonuniformity”)

DEÜTF- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

AD- Anabilim Dalı

LIFEx- Local Feature Extraction

ROC- Receiver Operating Characteristic

TY- Tam Yanıt

PY- Parsiyel Yanıt

SL- Stabil Lezyon

PL- Progresif Lezyon

YY- Tedaviye Yanıt Yok

YV- Tedaviye Yanıt Var

CPS- Child-Pugh Skoru

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamın hazırlanması sürecinde bana her zaman destek veren, tez ve akademik danışmanım Doç. Dr. Aytaç GÜLCÜ' ye;

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesinde değerli katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Erkan DEREBEK ve Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a;

Eğitim sürecim boyunca dahil olmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyduğum Dokuz Eylül Radyoloji Anabilim Dalı'nda, bana birlikte çalışma şansı veren, yüksek bilgi, öngörü ve deneyimlerini benimle fedakârca paylaşan, üzerimde büyük emekleri bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ UÇAR olmak üzere tüm öğretim üyelerine;

Karşılıklı sevgi ve saygı ortamında uyum içerisinde çalıştığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım ve bölümümüz çalışanlarına;

Hayatım boyunca bana gösterdikleri sonsuz sevgi ve verdikleri büyük destek ile, bütün başarılarımda en önemli paya sahip olan annem, babam, kardeşlerim ve sevgili eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan Abdullah ÖZGÜL

ÖZET

TRANSARTERİYEL RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ UYGULANAN HEPATOSELÜLER KARSİNOM TANILI HASTALARDA TEDAVİ YANITININ DOKU ANALİZİ YÖNTEMİ İLE ÖNGÖRÜLMESİ

Hakan Abdullah ÖZGÜL, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi, Radyoloji
Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı-İzmir

Amaç

Çalışmamızda, transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) tedavisi uygulanan hepatoselüler karsinom (HSK) tanılı hastalarda, tedavi öncesinde elde olunan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri üzerinde tekstür analiz (TA) uygulamasıyla elde edilecek parametreler sayesinde HSK'nın TARE tedavisine vereceği yanıtı TARE uygulaması öncesinde predikte edebilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi Radyoloji Anabilim dalı Girişimsel Radyoloji Ünitesinde TARE tedavisi uygulanan HSK tanılı hastalar görüntüleme arşivinde geriye dönük incelenmiş ve kriterlere uygun hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Belirlenen yöntem ile LIFEx programı kullanılarak BT görüntüleri üzerinde TA ölçümleri gerçekleştirilmiş ve TARE tedavisi uygulanan HSK lezyonlarının tedavi yanıtları kaydedilmiştir. TA ölçüm değerleri ile lezyonların tedavi yanıtları arasındaki ilişkinin araştırılması, tedavi yanıtlarına göre ayrılan grupların birbirinden ayırt edilmesi ve tedavi yanıt tipini işlem öncesinde tahmin etmekte

kullanılabilecek birleştirilmiş parametre modeli elde edilmesi için uygun istatistiksel testler yapılmıştır.

Bulgular

Kurtosis, Excess kurtosis, GLCM (Energy, Contrast, Correlation, Entropy-log10, Entropy-log 2, Dissimilarity), GLRLM (LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU), NGLDM (Coarseness, Contrast, Busyness), GLZLM (LZLGE, LZHGE, GLNU, ZLNU) parametrelerinin ortalamaları TARE tedavisine yanıt var (YV) ve yanıt yok (YY) lezyon grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0.05$). YV ve YY gruplarını ayırt etmekte kullanılabilecek eşik değerler ROC (Receiver Operating Characteristics) analizinde GLCM_Energy, GLCM_Contrast, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness, ve NGLDM_Contrast parametreleri için sırasıyla 0.0002, 4166.906, 50.471, 0.001 ve 10.360 olarak tespit edilmiştir. Yüzde 81 duyarlılık ve %71 özgüllük değerlerine sahip NGLDM_Coarseness 0.859 değeri ile (%95 güven aralığı, 0.004–0.002) en geniş eğri altında kalan alana sahip parametre olarak tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizi ile YY ve YV gruplarını ayırt etmekte en iyi performansı gösteren, GLCM_Correlation, GLCM_Entropy_log10, NGLDM_Coarseness ve NGLDM_Busyness parametrelerini içeren bir model oluşturulmuştur ($p<0.001$). Bu modelin YV grubunu tespit etmede duyarlılığı %85,9, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %88,7 ve negatif prediktif değeri %70 olarak bulunmuştur.

Sonuç

HSK tanıılı hastalarda uygulanan TARE tedavisine verilen yanıtın, TA sayesinde işlem öncesinde predikte edilebileceği gösterilmiştir. Geniş hasta gruplarında, standardize yöntemler ile elde edilecek TA parametrelerinin günlük radyoloji pratiğine faydalı katkılar sunabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: BT, HSK, TARE, Tekstür analiz.

ABSTRACT

PREDICTION OF THE TREATMENT RESPONSE WITH TEXTURE ANALYSIS IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA WHO HAVE BEEN TREATED WITH TRANSARTERIAL RADIOEMBOLIZATION

Hakan Abdullah ÖZGÜL, Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

Dokuz Eylül University Research and Application Hospital, Department of Radiology, 35340, İnciraltı-İzmir

Aim

In our study, it was aimed to predict the response of hepatocellular carcinoma (HCC) to transarterial radioembolization (TARE) treatment with the parameters to be obtained by the application of texture analysis (TA) on the computed tomography images obtained before treatment in patients with HCC treated with TARE.

Material and Method

Patients diagnosed with HCC who were treated with TARE at the Radiology Department of Dokuz Eylül University Research and Application Hospital Interventional Radiology unit between January 2010 and January 2020 were retrospectively examined in the imaging archive and patients meeting the criteria were included in the study. TA measurements were performed using the LIFEx program with the specified method and treatment responses of HCC lesions treated with TARE were recorded. Appropriate statistical tests were performed to investigate the relationship between TA measurement values and treatment responses of lesions, to distinguish groups divided according to treatment responses from each other, and to obtain a combined parameter model that can be used to predict the treatment response type before the procedure.

Results

Kurtosis, Excess kurtosis, GLCM (Energy, Contrast, Correlation, Entropy-log10, Entropy-log 2, Dissimilarity), GLRLM (LRLGE, LRHGE, GLNU, RLNU), NGLDM (Coarseness, Contrast, Busyness), GLZLM (LZLGE, LZHGE, GLNU, ZLNU) parameters were found to differ significantly between the lesion groups with response (RE) and no response (NR) to TARE treatment ($p < 0.05$). Threshold values that can be used to differentiate RE and NR groups were determined as 0.0002, 4166.906, 50.471, 0.001 and 10.360 for the parameters GLCM_Energy, GLCM_Contrast, GLCM_Dissimilarity, NGLDM_Coarseness, and NGLDM_Contrast in ROC (Receiver Operating Characteristics) analysis, respectively. NGLDM_Coarseness with a sensitivity of 81% and a specificity of 71% was determined as the parameter with the largest area under the curve with a value of 0.859 (95% confidence interval, 0.004–0.002). With logistic regression analysis, a model with the best performance in distinguishing RE and NR groups, including the parameters GLCM_Correlation, GLCM_Entropy_log10, NGLDM_Coarseness and NGLDM_Busyness, was created ($p < 0.001$). The sensitivity of this model in detecting the RE group was 85.9%, specificity 75%, positive predictive value 88.7% and negative predictive value 70%.

Conclusion

It has been shown that the response to TARE therapy applied in patients with HCC can be predicted before the procedure, thanks to TA. It is thought that TA parameters obtained with standardized methods in large patient groups may contribute to daily radiology practice.

Keywords: CT, HSK, TARE, Texture analysis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer tümörleri, görülme sıklığı ve kanser ile ilişkili mortalite oranları bakımından tüm kanserler içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır. Primer karaciğer tümörlerinin en önemli kısmını hepatoselüler karsinomlar (HSK) oluşturmaktadır. HSK'ya bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için pek çok çalışma yapılmaktadır. Günümüzde HSK tedavisinde kullanılan yöntemler; cerrahi tedaviler, ablatif tedaviler, lökorejyoner tedaviler, medikal tedaviler ve eksternal radyoterapi olarak sınıflandırılabilir.

Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) tedavisi, HSK'nın arteriyel vasküler kanlanması baskın olması sebebiyle, hepatik arter dalları içerisinde bir mikrokater yardımıyla radyofarmasötiklerin enjeksiyonu işlemidir. Bu tedavi ile büyük kısmı sirotik zeminden gelişen HSK'ların tedavisinde lezyon dışı karaciğer parankimi oldukça az hasarlanmaktadır. Sahip olduğu etkisi, yan etkilerinin nispeten az oluşu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen bir tedavi yöntemi olmasıyla TARE HSK tedavisinde gün geçtikçe uygulama sıklığı artan ve uygulama endikasyonları genişleyen bir lökorejyoner tedavi yöntemidir. Bu tedavi yöntemi uygulanan hastalarda tedavi yanıtı işlem sonrası üç ila altıncı aylar arasındaki görüntülemeler ile saptanmaktadır.

Tekstür analiz (TA) son yıllarda radyoloji alanında popülerliği oldukça artan bir çekim sonrası işlemdir. Görüntülerin insan gözünün ayırt edebileceğinden daha fazla veri taşıması ve bu verilerin analiz edilerek kantitatif şekilde sunulmasını amaçlamaktadır. Lezyon karakterizasyonu, tümör evresi, tümör tedavi yanıtı tahmini, hastalık seyri tahmininde TA sıkça kullanılmaktadır.

Bu çalışmada temel olarak, HSK tanılı lezyonlara ait işlem öncesi elde olunmuş görüntülerin TA ile değerlendirilerek, TARE tedavisine verecekleri yanıtı işlem öncesinde predikte edebilmeyi amaçladık.

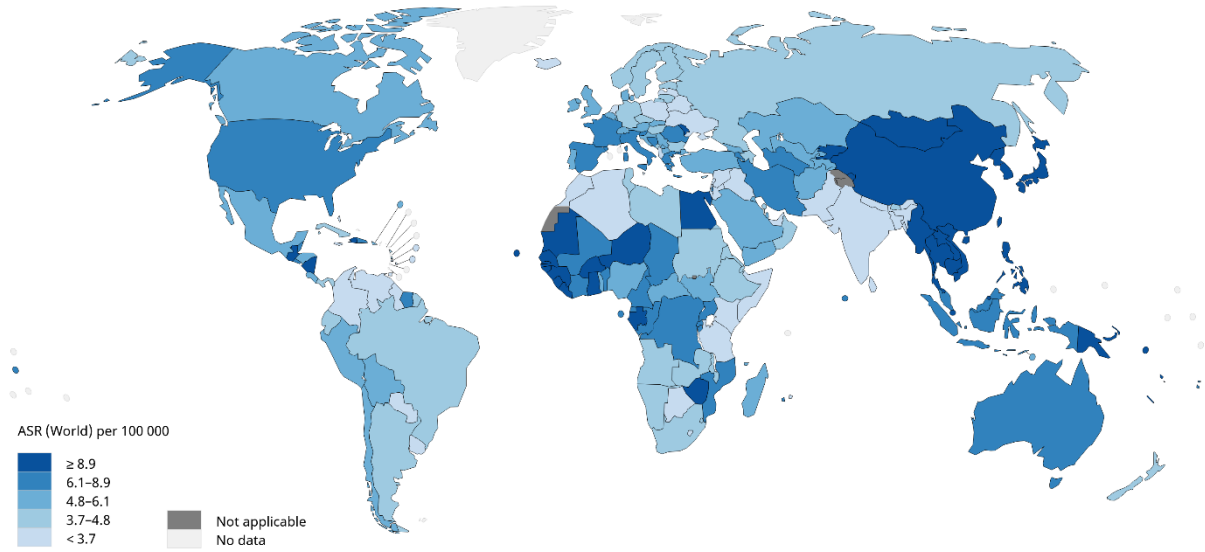
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatoselüler Karsinom

2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Primer karaciğer kanserleri dünya genelinde en sık görülen beşinci ve en sık ölüme neden olan üçüncü kanser grubudur (1). Karaciğer parankimindeki hepatositlerden köken alan HSK, primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %85-90'lık kısmını oluşturmaktadır (2).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan son araştırmalarda 2020 yılı içerisinde dünya genelinde 905.677 yeni vaka karaciğer kanseri tanısı alırken, 830.180 hasta da bu nedenle hayatını kaybetmiştir (1). Vaka insidanslarına bakıldığında bölgesel heterojeniteler ilk planda göze çarpmaktadır (Grafik 1).



Grafik 1: Dünya genelinde 2020 yılına ait HSK insidansları

Geçmiş yıllarda da olduğu gibi Asya ve Afrika kıtaları (en yüksek insidansa sahip olarak bulunmuştur (3). Çin tek başına tüm vakaların yarısından fazlasını bulundururken, vakaların yaklaşık %85'lik kısmı gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (4,5). İspanya, İtalya ve Yunanistan'ın da içinde bulunduğu güney Avrupa orta-yüksek (5-20/100.000), Avrupa'nın geri kalanı ve

Amerika'da insidans düşüktür ($<5/100.000$) (1). Türkiye'de ise 2020 yılı içerisinde bildirilen toplam yeni vaka sayısı 3480, insidansı ise $7,6/100.000$ olarak hesaplanmıştır (1).

Cinsiyetlere göre yapılan değerlendirmede HSK görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre 2 ila 4 kat daha fazla bulunmuştur (6,7). Hastaların yaşlara göre dağılımı incelendiğinde, hastalığın en sık 50-60 yaş aralığında görüldüğü bildirilmiştir (8). Hastalığın hiperendemik olduğu bölgeler haricinde 45 yaş öncesinde HSK görülmesi oldukça nadirdir (9). Kuzey Avrupa ve Amerika gibi düşük insidansa sahip bölgelerde HSK genellikle 75 yaş ve üzerinde görülmektedir (1,10). Hastalığın görülme yaşındaki farklılıkların popülasyondaki baskın hepatit virüs tipine, virüs ile ilk temas yaşına ve diğer risk faktörlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (11).

HSK için başlıca risk faktörleri siroz, Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonu, Hepatit C Virüsü (HCV) enfeksiyonu, alkolik karaciğer hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin B1 maruziyeti ve daha nadir olarak görülen kalıtsal hastalıklar olan hemokromatozis, alfa1-antitripsin eksikliği, tirozinemi ve Wilson hastalığı olarak sayılabilir (9,12,13). Sirozlu hastalarda HSK gelişme riski, altta yatan duruma ve sirozun evresine göre değişir. En yüksek 5 yıllık kümülatif riskler HCV enfeksiyonu (% 17-30), hemokromatoz (% 21), HBV enfeksiyonu(% 10-15) ve alkolik sirozlu (% 8) hastalarda görülmektedir (4,14,15).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, HSK etiyolojisinde %56 ile en sık HBV enfeksiyonu, ikinci sırada HCV enfeksiyonu ve üçüncü sırada etilizme bağlı kronik karaciğer hastalığı olduğu bulunmuştur (16). Yine ülkemizdeki bir çalışmada Alacacioğlu ve ark. da benzer bulgulara ulaşmıştır. Bu çalışmada hastaların %19,5'inde ise etiyoloji belirlenememiştir (17). Başlıca risk faktörlerini özetleyen tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

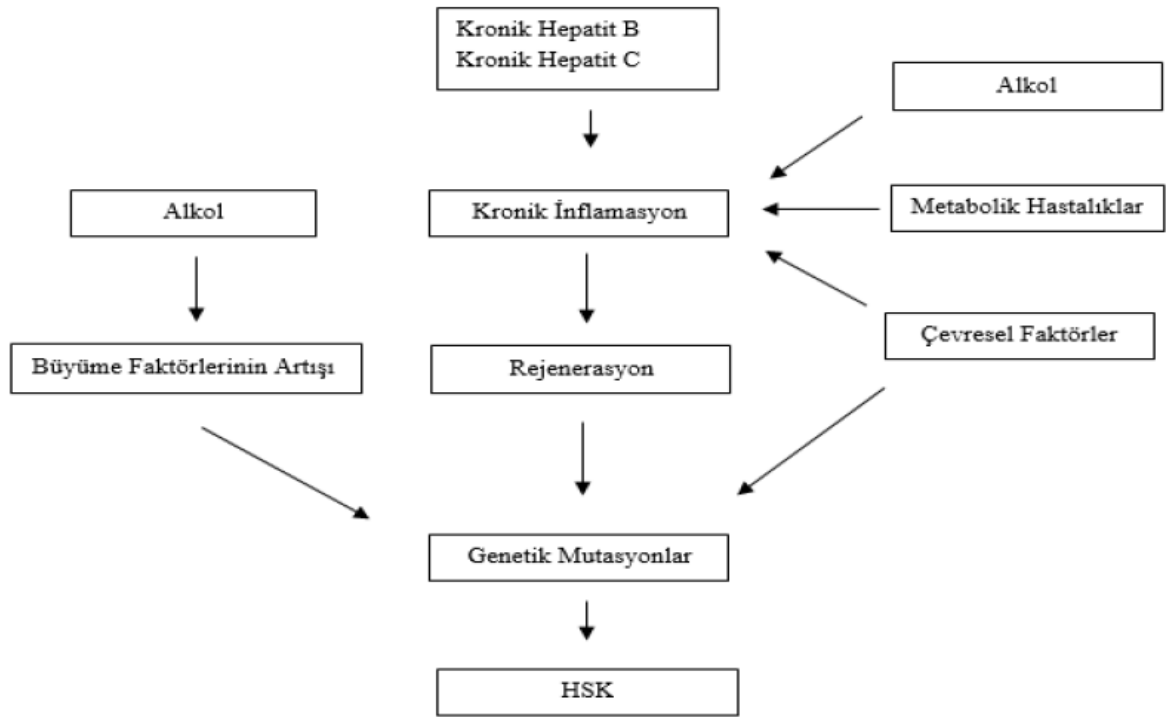
Tablo 1: HSK risk faktörlerinden bazıları

1. Siroz
2. HBV Enfeksiyonu
3. HCV Enfeksiyonu
4. Alkol
5. Sigara
6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
7. Genetik hastalıklar
a. Hemakromatozis
b. Alfa-1 antitripsin eksikliği
c. Wilson hastalığı
d. Tirozinemi
e. Tip 1 glikojen depo hastalığı
8. İlaçlar (Oral kontraseptifler, Androjenler, Kontrast madde...)
9. Radyasyon
10. Onkogenik ajanlar (Aflatoksin, Vinil klorür, Hidrokarbon, Arsenik...)
11. Gen mutasyonları

2.1.2. Patogenez

HSK gelişimi, yukarıda tanımlanan çeşitli risk faktörlerine sahip hastalarda, kronik bir süreçte oluşan karaciğer hasarı ve bu hasara cevaben oluşan artmış hücre siklusu neticesinde gerçekleşmektedir. Bu artmış hücresel siklus rejenerasyona neden olmaktadır. Karaciğer parankiminde herhangi bir etken ile oluşmuş hasara verilen ilk yanıt inflamasyondur. Daha sonra siroz bulguları olan fibrozis ve rejenerasyon meydana gelmektedir.

Kronik olarak hasara maruz kalan karaciğer dokusundaki artmış hücresel siklus ve rejenerasyon pek çok farklı genetik ve epigenetik hasar akümüasyonu ile rejenerasyon nodülü ve ardından da displastik nodül oluşumuna yol açmaktadır (18,19). Maruz kalınan hasarın devam etmesi veya yeni oluşan mutasyonlar varlığında, malignite potansiyeli bulunan displastik nodüllerin zemininde HSK oluşabilmektedir (Şekil 1) (20–22).



Şekil 1: HSK patogenezi (23)

HSK oluşumunda üzerinde durulan bir başka teori de kök hücre teorisi olarak adlandırılan, çeşitli iç ve dış etkenlere bağlı olarak hepatositlerin progenitor hücrelere geri diferansiyasyon gösterdiğini ve HSK'nın bu hücrelerden meydana geldiğini ileri süren teoridir (24).

HSK oluşum sürecinde çok farklı genetik ve moleküler faktör rol almaktadır. Malin transformasyon ile sonuçlanan artmış hepatosit rejenerasyonu sonrasında bu alanda makrofaj, lenfosit, sitokinler, büyüme faktörleri ve doku kanlanması miktarında artış meydana gelmektedir (25). Bu süreçte vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) tümör karsinogenezinde önemli bir role sahip olduğu, anjiyogenetik etkisi ile tümörün artmış arteriyel kanlanma, mikrovasküler invazyon ve uzak metastazında etkili olduğu gösterilmiştir (26). İlerleyen başlıklarda da tartışacağımız üzere, tümör dokusundaki artmış arteriyel kan akımı HSK tedavisinde intraarteriyel tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir.

2.1.3. Radyolojik Görüntüleme

HSK'da lezyonu saptamak, lezyon sayısını ve lezyona ait boyut, yerleşim yeri ve makrovasküler invazyon varlığı gibi özellikleri belirleyerek tedavi seçenekleri arasından uygun olanı seçmeye yardımcı olmakta radyolojik görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür (27). HSK görüntülemede USG, BT ve MRG en fazla faydalanılan modalitelerdir (28). Ayrıca intraarteriyel tedavi planlama ve uygulama amacıyla dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) da sıkça kullanılmaktadır. HSK görüntülemede nükleer tıp incelemelerinden radyonüklid görüntüleme-sintigrafi (RG) ve pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tetkiklerinden de faydalanılmaktadır.

Güncel AASLD ve EASL HSK klavuzlarında, sirotik zeminde gelişen, 1 cm'den daha büyük olan ve multifazik BT ve MRG tetkiklerinde arteriyel fazda kontrastlanma, portal veya geç fazda kontrast yıkanması (washout) gösteren lezyonlara histopatolojik verifikasyon gerekmeksizin HSK tanısının konulabileceği belirtilmiştir (29,30).

Morfolojik değerlendirmede patolojik bulgular ile benzer şekilde HSK ekspansiyon gösteren tek büyük lezyon, nodüler-multifokal HSK ve infiltratif patternde olmak üzere üç temel formda görülebilmektedir (27,28).

Karaciğer sirozu olan hastaların taramasında ortak bir format kullanılması amacıyla Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) tarafından hazırlanan Karaciğer Görüntüleme Raporlama ve Data Sistemi (LI-RADS) radyologlar arasındaki değerlendirmenin standardizasyonu açısından oldukça önemlidir (31,32). İlk olarak 2011 yılında oluşturulan bu ortak raporlama dili, 2014 ve 2018 yıllarında güncellenerek geniş kapsamlı son haline ulaşmıştır.

2.1.4. Tanı ve Evreleme

Tanı

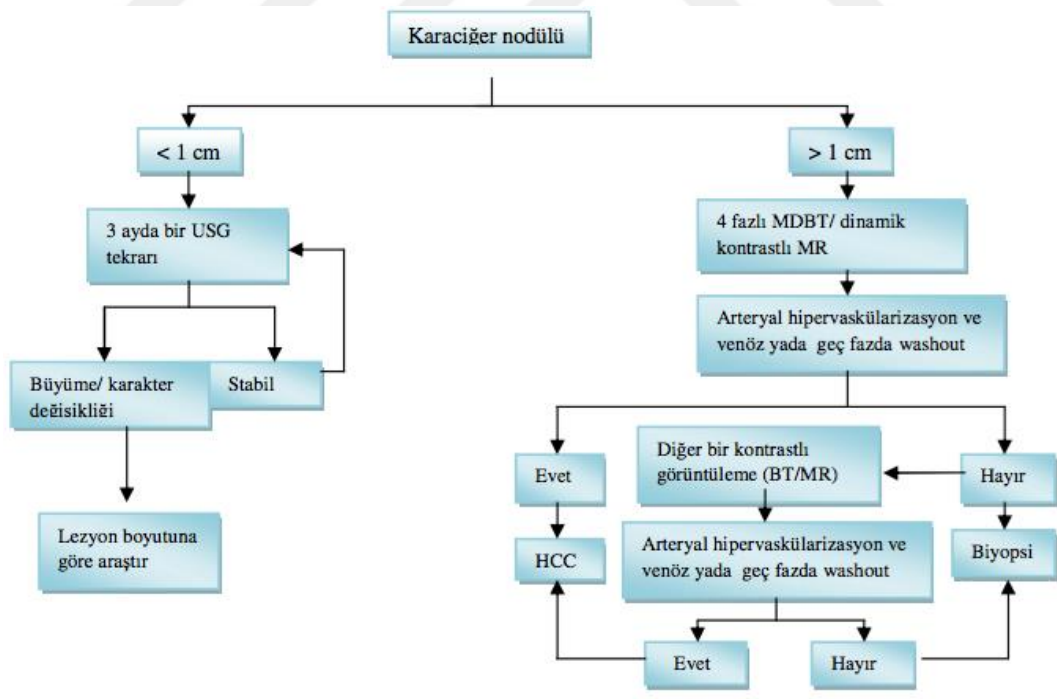
Yaklaşık 20 yıl öncesine kadar HSK tanısının konulması için histopatolojik değerlendirmelere ihtiyaç duyuluyordu. Karaciğer gibi kanlanması

yüksek bir organın biyopsisi kanama, arteriyovenöz fistül oluşumu, safra yolu yaralanması, trakt boyunca tümör ekimi ihtimali gibi birtakım riskler içermektedir. Alınan bu risklere karşın örnek materyalde preneoplastik nodül varlığını saptamada esas belirleyici olan stromal invazyon varlığını değerlendirmek çoğu zaman mümkün olmamaktaydı.

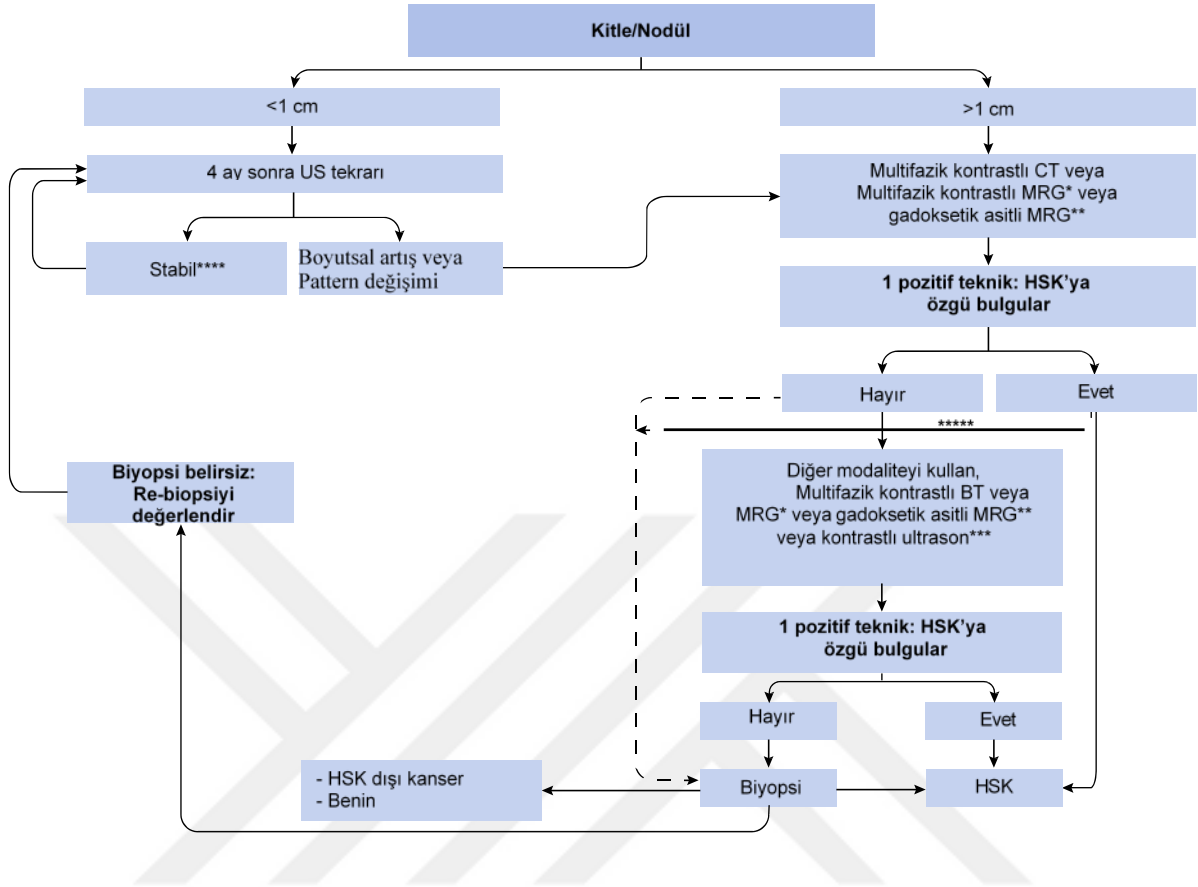
HSK tanısının erken dönemde konulması ancak altı ayda bir gerçekleştirilen düzenli abdominopelvik USG ile mümkündür. Sirotik hastalarda tespit edilen her nodül aksi bir durum ispatlanana kadar HSK olarak değerlendirilmelidir (33).

HSK tanısı konulmasında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (EASL) olmak üzere günümüzde iki büyük derneğin klavuzları esas alınmaktadır (29,30). Bu klavuzlardaki yaklaşım şeması Şekil 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Şekil 2: AASLD klavuzu HSK tanı yaklaşımı



Şekil 3: EASL HSK güncel klavuzuna göre HSK tanı yaklaşımı



Evreleme

HSK'de prognozu değerlendirebilmek için, primer tümörün ve sirotik karaciğerin fonksiyonunun birlikte ele alınması gerekmektedir (13,34). Tümör değerlendirmesi için nodüllere ait sayı, boyut, makrovasküler damar invazyonu ve karaciğer dışı yayılım ile hastanın genel durumuna (ECOG skoru) ve karaciğer fonksiyonlarına (Child-Pugh sınıflaması, MELD skoru) bakmak önemlidir (35,36). Klinik pratikte sıkça kullanılan Son Evre Karaciğer Hastalığı için Model (MELD) skoru $[3,78 \times \ln(\text{Bilirubin} - \text{mg/dL})] + [11,2 \times \ln(\text{INR})] + [9,57 \times \ln(\text{Kreatinin} - \text{mg/dL})] + 6,43$ formülü ile hesaplanmaktadır.

Şekil 3'te Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası ve şekil 4'te Child-Pugh sınıflaması verilmiştir.

Tablo 2: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu (ECOG) performans skalası

ECOG PS	AÇIKLAMA
0	Asemptomatik, Tam aktif
1	Zorlu fizik aktivitede kısıtlama var; ancak ayakta ve hafif işleri yapabiliyor
2	Ayakta ve kendi işlerini yapabiliyor ama herhangi bir işte çalışmıyor ve günün yarısından fazlasını ayakta geçirebiliyor
3	Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor günün yarısından fazlasında yatıyor veya oturuyor
4	Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak sandalye veya yatağa bağımlı

Tablo 3: Child-Pugh sınıflaması

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumin	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.6 g/dl
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Toplam puan 5- 6 arası ise Child A, 7-9 arası Child B ve 10-15 arası ise Child C olarak değerlendirilmektedir.

Klinik sınıflandırma için TNM evrelemesi, Barselona Klinik Evreleme Sistemi (BCLC), Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP), Fransız Evreleme Sistemi (GETCH) ve Japon Evreleme Sistemi (JIS) gibi çok çeşitli evreleme sistemleri oluşturulmuş ve uygulanmıştır (37–41). Bu sistemlerin birbirlerine karşı üstünlük ve eksiklikleri mevcut olup sistemler arasında karşılaştırma çalışmaları mevcuttur. Günümüzde Avrupa ve Amerika’da BCLC sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4). BCLC sistemi hastaların sağkalımı ve prognozu hakkında da değerli bilgiler vermektedir. Tablo 5’te evrelere göre medyan sağkalım değerleri ve tedavi ile prognoz beklentileri özetlenmiştir.

Tablo 4. BCLC sistemi

Evre	PST	Tümör Boyutu	Karaciğer Fonksiyonu
Evre 0: Erken HSK	0	Tek ve <2 cm	Child Pugh A
Evre A: Erken HSK	0	3 tümör veya tek < 3cm	Child Pugh A-B
Evre B: Orta HSK	0	Yaygın multinodüler	Child Pugh A-B
Evre C: İleri HSK	1-2	Vasküler invazyon veya Ekstahepatik yayılım	
Evre D: Son Dönem HSK	3-4	Hepsi	Child Pugh C

Tablo 5. BCLC sisteminde sağkalım ve prognoz değerleri

Evre	Medyan sağkalım	Tedavi ile prognoz
Evre 0 (çok erken evre)	>36 ay	5 yıllık GSO %70-90 (KC Tx, ablasyon, rezeksiyon)
Evre-A (erken evre)	36 ay	5 yıllık GSO %50-70 (KC Tx, ablasyon, rezeksiyon)
Evre-B (ara evre)	16 ay	20 ay medyan sağkalım (TAKE)
Evre-C (ileri evre)	4-8 ay	6- 11 ay medyan sağkalım (sorafenib)
Evre-D (son evre)	<4 ay	

GSO: Genel sağkalım oranı. KC Tx: karaciğer transplantasyonu TAKE: Trans arteriyel kemoembolizasyon

2.1.5. Tedavi Seçenekleri

HSK tedavisinde ilk ve en önemli basamak hastalığın evrelendirmesinin gerçekleştirilmesidir. Bir önceki başlıkta da bahsedildiği gibi HSK evrelendirmesi için çok sayıda farklı sistem oluşturulmuştur (33–37). Bu sistemler içerisinde,

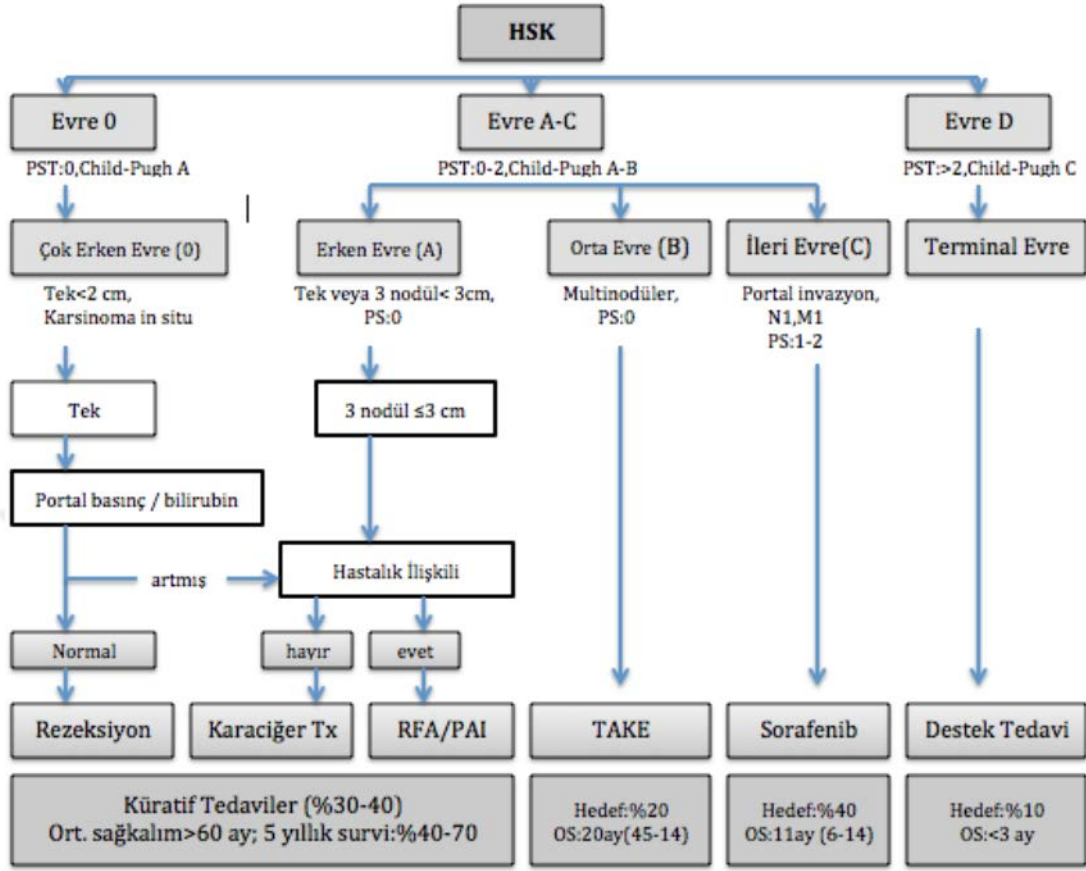
günümüzde Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve ülkemizde en sık kabul gören ve kullanılan evreleme BCLC sistemidir.

HSK tedavisinde hastalık spektrumunun oldukça geniş olmasına bağlı olarak farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerinden en önemli olanları kısaca şu başlıklar altında belirtmek mümkündür:

- Rezeksiyon
- Karaciğer transplantasyonu
- Lokal ablatif tedaviler
- Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)
- Transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)
- Sistemik kemoteropatikler
- Moleküler hedefli tedaviler
- İmmunoteropatikler
- Eksternal radyoterapi

Farklı tedavi yöntemleri arasından hasta için en uygun olanı seçmek için yine BCLC evrelemesine uygun şekilde oluşturulmuş tedavi şemalarından faydalanılmaktadır (Şekil 3).

Şekil 4: BCLC evrelemesine uygun oluşturulmuş tedavi şemaları



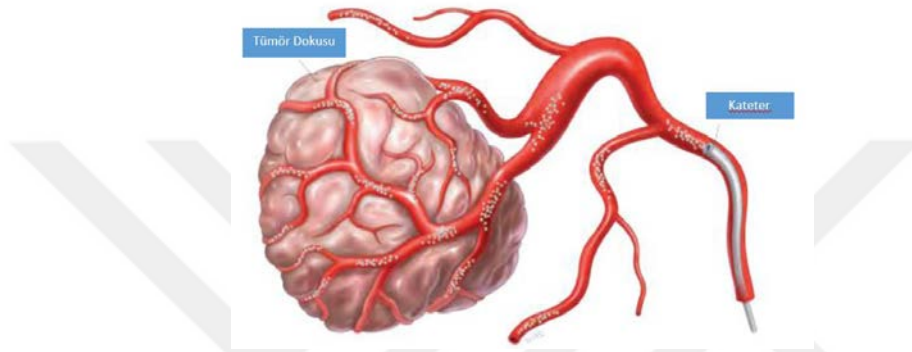
Tanı anında HSK'lı hastaların yalnızca %20'sinden daha azı cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ya da lokal ablatif tedaviler gibi küratif tedavi grubundaki tedavi yöntemlerine uygun olmaktadır (42,43). Sistemik kemoterapi ve eksternal radyoterapinin HSK üzerinde etkinliğinin kısıtlı olması sebebiyle günümüzde transarteriyel yaklaşım ile uygulanan tedaviler oldukça ön plana çıkmaktadır (44).

2.2. TARE

2.2.1. TARE Nedir?

Radyoembolizasyon karaciğer tümörlerini internal yol ile ışınlamak için hepatik arteriyel sistem içerisinde ilerletilmiş bir mikrokater vasıtasıyla radyoaktif mikroküreciklerin tümöre verilmesi işlemidir (45). Bu tedavi yöntemi, HSK'ların kanlanması yaklaşık %90 oranında hepatik arter üzerinden gerçekleşirken; normal karaciğer parankiminin beslenmesinin %75 oranında

portal ven ile sağlandığı bilgisine dayanmaktadır (46). Bu sayede arteriyel sistemden verilen radyoaktif mikrokürecikler tümör dokusu içerisindeki ve çevresindeki distal arteriyollere doğru taşınmaktadır. Radyoaktif mikrokürecik kümeleri buralarda kümeleşip yüksek enerjili beta (β) radyasyonu yayarak hücre ölümünü tetiklemektedir (45,47). Tümör ile normal karaciğer parankimi arasındaki vasküler beslenme farklılığı parankimde toksik dozlara ulaşmadan tümör dokusu tedavisini mümkün kılmaktadır (Resim 1) (48).



Resim 1: Tümör dokusunun TARE ile tedavisi

TARE tedavisi, minimal invaziv, görüntü rehberliğinde gerçekleşen, lökorejyonel bir tedavi yöntemidir (49). Primer veya sekonder karaciğer malignitesi bulunan hastalarda tek başına ya da cerrahi, ilaç tedavisi, ablatif tedaviler ve harici radyoterapi gibi daha geleneksel tedaviler ile birlikte kullanılmaktadır. TARE'nin primer (HSK ve intrahepatik kolanjiyokarsinom) ve sekonder (kolorektal kanser, meme kanseri ve nöroendokrin tümör metastazları vb..) karaciğer maligniteleri üzerinde güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu literatürde pek çok çalışma ile gösterilmiştir (49–52).

2.2.2. TARE Tedavisinin Gelişimi

Radyoizotopların intravasküler yollardan mikropartikül taşıyıcılarla tümör içersine verildiği daha eski tedaviler olsa da Yttrium-90 (Y-90) mikroküreciklerin insanlarda kullanıldığı ilk çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmaktadır (53,54). Alınan tedavi yanıtlarına rağmen bu yıllarda kullanılan teknik ve materyal kaynaklı olarak görülen yan etkiler nedeniyle 1990'lı yıllarda gelişen yeni teknolojiler ve görüntüleme yöntemleri sayesinde TARE tedavisi tekrar ivme

kazanmıştır. İki bin yılında cam mikrokürelerin, 2002 yılında da resin mikrokürelerin Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) onayı alması sonrasında TARE tedavisi gün geçtikçe popülerleşen, kullanımı ve endikasyon sahası genişleyen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

2.2.3. TARE Endikasyon ve Kontraendikasyonları

TARE tedavisinin primer ve sekonder karaciğer tümörlerinde hangi hastalarda kullanılabileceğine ilişkin pek çok görüş vardır. Bunlar içerisinde en fazla genel kabul gören, 2011 yılında Coldwell ve ark. tarafından yayınlanan uluslararası bir klavuzdaki hasta seçim ve dışlama kriterleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 6 ve 7) (55).

Tablo 6: TARE tedavisi hasta dahil olma kriterleri

Cerrahi seçeneği olmayan hastalar

Termal ablatif tedavilere uygun olmayan hastalar

ECOG performansı 2 ve altında olan hastalar

Child-Pugh Skoru A ya da B olan hastalar

Anormal organ ya da kemik iliği fonksiyonu olmayan hastalar (Lökosit> 2500/ μ L, sayısı >1500/ μ L, Platelet> 60,000/ μ L, AST (SGOT)/ALT (SGPT) değerlerinde e beş katına kadar artış, total bilirubin<2.0 mg/dL ,Serum albümin> 3.0 g/dL ve kreat

Tablo 7: TARE tedavisi mutlak kontraendike olan hastalar

Gebeler

Fizik muayenede karaciğer yetmezliği bulguları olanlar

Yüksek hepatopulmoner şanti olanlar

Mide, bağırsak veya pankreas gibi gastrointestinal sistem organlarına mikroküreciklerin gitmesinin engellenemediği hastalar

Eksternal karaciğer ışınlaması öyküsü bulunanlar

Yukarıdaki TARE tedavisine ait genel tablolar geçerli olmakla birlikte, HSK tedavi algoritmasında kullanılan BCLC evreleme sistemi içerisinde TARE; evre 0, A, B ve C hastalarda, küratif, boyut küçültme, hastayı cerrahi tedavilere hazırlama, karaciğer hipertrofisi ve kurtarma tedavisi amaçlarıyla kullanılmaktadır.

2.2.4. TARE’de kullanılan radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler radyonüklit ile biyomolekül veya organik ligandların biraraya gelmesiyle oluşan, selektif internal radyoterapi (SIRT) tedavisinde aktif olarak kullanılan maddelerdir (56). Günümüzde kullanılan farklı tiplerde radyonüklit ve mikroküreciklerden oluşan farklı ticari radyofarmasötikler mevcuttur (57,58). Bu maddeleri içerdikleri radyoaktif izotopa göre Y-90 ve Holmiyum-166 (Ho-166) olarak ikiye; kullanılan mikrokürecik materyali olarak da reçine, cam ve poli-L-laktik asit olmak üzere üç temel gruba ayırabiliriz. Piyasada en sık bulunan ve kullanılan radyofarmasötiklere ait bilgiler tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Piyasada en sık bulunan ve kullanılan radyofarmasötiklere ait bilgiler

İzotop	Y-90		Ho-166
Yarılma ömrü	64.1 saat		26.8 saat
Bozunma ürünü	Zirkonyum-90		Erbium-166
Radyasyon emisyonu	Beta		Beta ve Gama
Aktivite başına enerji	49.67 J/GBq		15.87 J/GBq
Doku penetrasyonu	2.5 mm ortalama, 11 mm maksimum		2.5 mm ortalama, 8.4 mm maksimum
Görüntüleme	PET, SPECT		SPECT, MRI
Materyal	Cam	Resin	PLLA
Ürün ismi	TheraSphere®	SIR-Spheres®	QuiremSpheres®
Boyut	20 – 30 µm	20 – 60 µm	20 – 50 µm
Yoğunluk	3.3 g/cc	1.6 g/cc	1.4 g/cc
Vial başına mikroküre sayısı	1.2 – 8 x 10 ⁶	20 – 80 x 10 ⁶	33 x10 ⁶
Vial başına spesifik aktivite	2500 Bq	40 – 70 Bq	450 Bq
Doz başına maksimum aktivite	20 GBq	3 GBq	15 GBq
Dozimetre metodu	MIRD-tabanlı	BSA-tabanlı	MIRD-tabanlı
Embolik etki	Düşük	Orta	Orta
BSA = body surface area; MIRD = medical internal radiation dose; PLLA = poly-L-lactic acid.			

2.2.5. TARE İşlemi Öncesi Görüntüleme

TARE basamaklarına geçilmeden önce, tümörün yerleşimi, boyutu, lezyon sayısı, makrovasküler yapıların değerlendirilmesi, karaciğer dışındaki olası metastatik odakların saptanması ve tedavide verilecek radyonüklit dozunun hesaplamasında kullanılacak volümetrik verileri elde etmek için hastaların uygun BT incelemesi ile değerlendirilmesi oldukça yarar sağlamaktadır.

2.2.6. Anjiyografik Değerlendirme

Tüm girişimsel işlemlerin öncesinde olduğu gibi hasta hazırlığı, hastanın eksiksiz bilgilendirilmesi ve aydınlatılmış onam formunun doldurulması TARE öncesinde de mutlaka gerçekleştirilmelidir. TARE diğer transarteriyel lökorejyoner tedavi yöntemlerinden farklı olarak tedavi öncesinde bir anjiyografik planlama basamağına sahiptir (59). Planlama basamağı hepatik arteriyel anatomiye ortaya koymak, gereklilik halinde tedavimizin hedefi dışındaki riskli arterlerin embolize edilmesi ve Y-90 enjeksiyonunun yapılmasının düşünüldüğü noktadan Tc-99m makroagregat albümin (Tc-99m MAA) verilerek hepatopulmoner şant oranının saptanması amaçlarını taşımaktadır (60).

Bir kalp atış hızı monitörü, elektro kardiyografi (EKG) kaydı, pulse oksimetresi ve periyodik kan basıncı ölçümleri ile hastaya ait yaşamsal belirtilerin izlenmesi standart kabul edilir. USG eşliğinde ana femoral artere giriş ardından 5F introducer yerleştirilerek abdominal vasküler yapıların görüntülenmesi için 5F pigtail kateter ilerletilir. Abdominal aortografide kontrast madde 15 ml/sn enjeksiyon hızı ile toplam 25cc volümde verilir. Çölyak arteri SOS Omni Selective (AngioDynamics), Cobra 2 (Cordis) veya SIM1 (Cook Medical) kateter gibi bir 4F veya 5F kateter kullanarak yapılan değerlendirme sonrasında hepatik arteriyel sistem, 2.7 F Progreate (Terumo) gibi koaksiyel bir mikrokateter yerleştirildikten sonra, sağ hepatik arteriyografik inceleme (kontrast madde enjeksiyon hızı:3 ml/sn, kontrast madde volümü: 12 ml) veya sol

hepatik arteriyografik inceleme (kontrast madde enjeksiyon hızı:2 ml/sn, kontrast madde volümü: 10 ml) ile görüntülenebilir (59). Hepatik anjiyografik inceleme common hepatik, proper hepatik, sağ ve sol hepatik arteriyografinin yanısıra segmental arteriyografi ve hatta süperselektif arteriyografileri de içerebilir (59).

Bu aşamadan sonra Y-90 enjeksiyonun planlandığı lokalizasyon seçilerek mikrokater bu noktaya konumlandırılır (61). Bu düzeyden yapılan selektif anjiyografik görüntüleme gerçekleştirilir. Hedef dışı arteriyel dolum varlığında embolizasyon işlemi gerçekleştirilir. Yalnızca hedeflenen arterlerin dolum gösterdiği görüldükten sonra son basamakta Y-90 enjeksiyonu planlanan arteriyle segmentten 4-5 4 mCi Tc-99m MAA enjeksiyonu gerçekleştirilir (Resim 2).



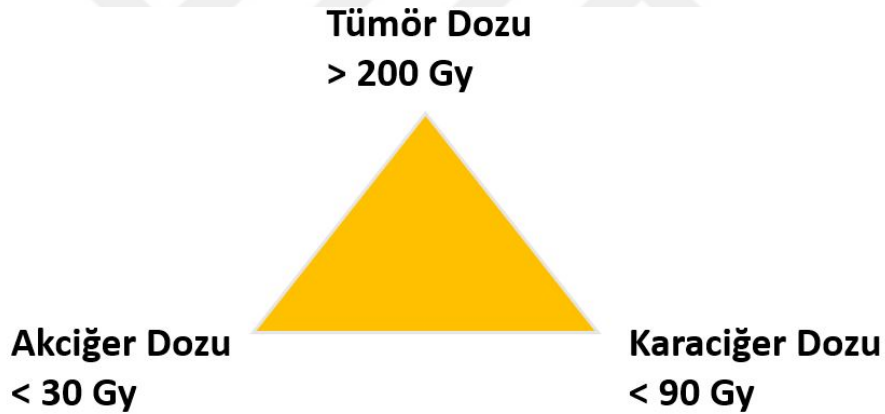
Resim 2: TARE tedavi düzeneği

Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrasında katater, tel ve introducer çekilir. Manuel baskı uygulama ile veya vasküler kapatma aracı ile kanama kontrolü sağlanır. Tc-99m MAA verilmesinden itibaren yarım saatlik bir sürede hastada gama kamera ile ölçümler gerçekleştirilir. SPECT/CT'de iteratif rekonstrüksiyon ile elde olunan bu görüntüler ile tümörün uptake'i, hepatopulmoner ve arteroportal şantlar ile ekstrahepatik kaçaklar saptanır.

Literatürdeki klasik bilgi hepatopulmoner şant yüzdesinin %20 ve üzerinde saptanması durumunda akciğerlerin maruz kalacağı radyasyonun toksik doza ulaşabileceği ve bu nedenle işlemten kaçınılması gerektiği yönündedir (60,62). Son zamanlarda yüksek şant oranlarına rağmen herhangi bir pulmoner komplikasyon gelişmeyen hastalardan oluşan seriler bu bilginin ileride değişebileceğinin sinyallerini vermektedir (63).

2.2.7. Doz Hesaplama

Planlama anjiyografisi sonrası yapılan ölçümler ile elde edilen bilgiler ışığında yapılacak dozimetrik hesaplamalarla normal karaciğer parankimini ve akciğerleri koruyarak tümöre en yüksek dozu vermek temel hedeftir (Şekil 5)



Şekil 5: Tedavide önemli radyasyon dozları

Hesaplama yapılırken, ampirik aktivite, BSA'ya göre aktivite hesaplama, tek kompartman MIRD makro dozimetri, çoklu kompartman MIRD makro dozimetri ve voksel tabanlı dozimetri yöntemleri kullanılabilir (64).

Ampirik aktivite ile tümör yükünün karaciğer parankimine oranına göre sabit bir doz verilir. Tümör yükü, karaciğer volümünün dörtte birinden daha azsa 2.0 GBq, dörtte biri ile yarısı arasında ise 2.5 GBq ve

yarısından fazla ise 3.0 GBq sabit doz verilmektedir. Hepatopulmoner şantın %10'dan yüksek olduğu durumlarda doz azaltımı yapılmaktadır.

BSA'ya göre aktivite yönteminde BSA değeri ve tümör yükü hesaplamada önemlidir (65). Bu yöntem en yaygın kullanılan doz hesaplama yöntemidir. BSA metodunda kullanılan formüller:

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

$$2) \% \text{ Tümör Yüğü} = \text{Tümör volümü} \times 100$$

$$(\text{Total karaciğer volümü} + \text{Tümör volümü})$$

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

Hangi yöntem ile doz hesaplanırsa hesaplansın esas amaç tümöre en yüksek dozu verirken karaciğer parankimi ve akciğerleri elimizden geldikçe korumaktır.

2.2.8. Y-90 ile TARE Prosedürü

Proton pompa inhibitörlerinin veya H2-reseptör antagonistlerinin tedaviden önceki ilk hafta ve tedaviden bir ay sonra kullanılması gastrointestinal ülser oluşumu profilaksisinde faydalıdır. İşlem esnasındaki ağrı ve anksiyeteyi kontrol altına almakta güçlük çekebilecek hastalar için intravenöz analjezi ve sedasyon da işlem konforunu hem hasta hem de doktor açısından arttırmak için kullanılabilir (66). Planlama işleminden yaklaşık 7-10 gün sonra, yine planlama aşamasında bahsedilen işlem öncesi hazırlıklar eksiksiz olarak yerine getirilerek, planlamada tariflenen tekniğe uygun şekilde Y-90 enjeksiyonunun yapılması düşünülen noktaya ulaşılır (50). Bu lokalizasyondan radyoaktif mikrokürecikler yaklaşık beş dakikalık bir sürede enjekte edilmektedir. Yapılan enjeksiyon işlemi sonrasında hasta Nükleer Tıp bölümüne, verilen mikroküreciklerin dağılımının değerlendirilmesi amacıyla yönlendirilir. PET/CT elde olunarak tümörün

radyoaktif mikrokürecikleri tutması görüntülenir. Ho-166 ile yapılan uygulamalarda ise görüntüleme SPECT/CT ile gerçekleştirilmektedir (67). Hastalar genellikle işlemten 6-8 saat sonra hastaneden taburcu edilir.

2.2.9. HSK'da Doz-Cevap İlişkisi

HSK hastalarında TARE tedavi dozları ile tedavi yanıtı arasındaki ilişkiyi inceleyen partisyen yöntemi ile doz hesabı yapılmış ilk çalışma 1997 yılında yayınlanmıştır (68). Bu çalışmadan günümüze dek bu konu üzerinde pek çok farklı çalışma yapılmıştır. Kesin olarak tedaviye yanıt sağlayan doz değerinin belirlenmesi henüz mümkün olmasa da Garin ve ark. tarafından gerçekleştirilen bazı çalışmalarda 205 Gy'lik eşik dozunun cevap öngörüsünde % 100 sensitivite ve % 91 doğruluğa sahip olduğu raporlanmıştır (69,70). Yine 205 Gy'lik eşik dozun sağ kalım ile ilişkisinin anlamlı olduğu da belirtilmiş olmasına karşın bu alanda farklı mikrokürecikler ve doz hesaplama yöntemleriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.10. Komplikasyonlar

TARE tedavisi her ne kadar toksisitesi az ve hastalar tarafında iyi tolerans ile karşılanan bir tedavi olarak bilinse de her tedavi gibi bir takım risklere ve muhtemel komplikasyonlara sahiptir(50,71). En önemli ve nispeten sık görülen komplikasyonlar başlıklar halinde aşağıda özetlenmiştir (61,72–74).

RE tedavisinin en sık komplikasyonları:

- Hedef dışı embolizasyon (pankreatit, gastrointestinal ülserler, kolesistit, safra yolu komplikasyonları vb)
- Radyasyon pnömonisi
- Radyasyona bağlı karaciğer hastalığı

- Postembolizasyon sendromu
- Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon,
- Karsinoid sendrom

2.2.11. Görüntüleme ile Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Karaciğerin diğer lökorejyonel tedavilerinden farklı bir teknik olan RE, görüntüleme bulguları açısından da önemli farklılıklar göstermektedir. Tedaviden sonraki süreçte gelişen normal radyolojik bulgulara hakim olmak, tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır.

Akut dönemde, RE sonrası radyolojik görüntüleme tavsiye edilmemektedir (75). Bu aşamada, yanıltıcı bir bulgu olarak, tedaviye bağlı oluşan inflamasyona bağlı persistan arteriyel kontrastlanma saptanabilir. Bu nedenle ilk görüntülemenin tedaviden sonraki birinci ayda yapılması tavsiye edilmektedir. Üçüncü ayda yapılan ikinci değerlendirme sonrasında, takip görüntülemelerin üçer ay arayla gerçekleştirilmesi önerilmektedir (76,77).

Radyoembolizasyon tedavisinden sonra tümör yanıtını değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir. Bu yöntemler anatomik ve fizyolojik tümör yanıtı değerlendirme yöntemleri olarak iki ana başlığa ayrılabilir. Morfolojik veya anatomik değerlendirme yöntemleri, yalnızca kesitsel görüntülemede görselleştirilmiş olarak tümör boyutu / hacmi üzerindeki tedavi etkisini değerlendirmektedir. Bu başlık altında en çok bilinenler WHO kriterleri ve Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) kriterleri Tablo 9'da özetlenmiştir (78,79).

Tablo 9: WHO ve RECIST 1.1 kriterleri

Yanıt kategorisi	WHO	RECIST 1.1
Tam yanıt	Tüm lezyonların kaybolması	Tüm lezyonların ve patolojik lenf nodlarının kaybolması
Parsiyel yanıt	Toplam alanın $\geq$ %50 azalması (en uzun çapların en uzun dikey çaplarla çarpımı)	Hedef lezyonların en uzun çapları toplamında $\geq$ %30 azalma
Stabil yastalık	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan
Progrese hastalık	Toplam alanda $>$ %25 artış	Hedef lezyonların en uzun çapları toplamında $>$ %20 ve $\geq$ 5 mm net artış

Fizyolojik veya fonksiyonel değerlendirme yöntemleri, arteriyel vaskülarizasyon, su diffüzyonu ve glukoz alımı dahil olmak üzere tümör biyolojisi üzerindeki tedavi etkisini değerlendirmektedir. Burada da en çok bilinen ve kullanılan mRECIST, EASL ve Choi kriterleridir (Tablo 10) (80–82).

Tablo 10: mRECIST, EASL ve Choi kriterleri

Yanıt kategorisi	mRECIST	EASL	Choi Kriterleri
Tam yanıt	Tüm lezyon ve patolojik lenf nodlarının kaybolması	Tümör içi tüm arteriyel kanlanmanın kaybolması	Tüm lezyonların kaybolması
Parsiyel yanıt	Kontrastlanan hedef lezyon çapları toplamında $\geq\%30$ azalma	Arteriyel kontrastlanma olan alanları toplamında $\geq\%50$ azalma (en uzun çapların en uzun dikey çaplarla çarpımı)	Hedef lezyonun en uzun çapında $\geq\%10$ azalma veya atenuasyonda(HU) $\geq\%15$ azalma
Stabil hastalık	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan	PY veya PH olmayan
Progrese hastalık	Canlı hedef lezyonları çapları toplamında $\geq\%20$ artış veya yeni lezyon gelişmesi	Arteriyel kontrastlanma olan alanlarında artış veya yeni lezyon gelişmesi	PY kriterleini karşılanmadan hedef lezyonun en uzun çapında $\geq\%10$ artış olması veya yeni lezyon gelişmesi

Tedaviye tam yanıt demek için, post kontrast BT ya da MR'da lezyonun olduğu bölgede arteriyel fazda herhangi bir kontrastlanma olmaması gerekmektedir. Lezyondaki nekrozdan dolayı hemoraji ortaya çıkabilir ve kanama kontrastsız BT'de hiperdens, MR'da T1A sekanslarda hiperintens olarak görülmektedir. Bu aşamada takipte MRG'de çıkartmalı sekanslar kullanılarak hemoraji ile kontrastlanma birbirinden ayırt edilebilmektedir (83). Çoğunlukla tedavi edilen bölgenin çevresinde kontrast tutabilen milimetrik kalınlıkta bir rim görüntüsü mevcuttur. Bu görüntü tedaviye ikincil meydana gelen bir bulgudur ve fibröz yapıdadır.

Tedavi edilen alanda yamasal ya da lineer kontrast tutulumu tedaviden sonraki üç aya kadar herhangi bir patolojiyi göstermeyebilir

fakat üç aydan sonra devam ederse rezidü anlamına gelebilmektedir. Lezyon bölgesinde arteriyel fazda kontrastlanan, portal fazda yıkanan nodüler lezyon saptanırsa, bu doğrudan HSK nüksü olduğunu ifade etmektedir (27,84).

RE yanıtını değerlendirirken difüzyon ağırlıklı sekanslar da bize yol göstermektedir. Difüzyon sekanslarında beklenen sonuç, tedaviden sonra lezyon bölgesinde artmış difüzyona bağlı sinyal kaybının artmasıdır (85). Bunun yanı sıra difüzyon ağırlıklı sekanslar, tedaviden sonraki reaktif ödemden tümöral dokuyu ayırmada önemli işleve sahiptir.

TARE tedavi yanıtını değerlendirmek için 18F-FDG-PET de giderek daha fazla kullanılmaktadır. Standartlaştırılmış alım değerleri (SUV), malign dokularda 18F-izotop etiketli glikoz analogunun alımını ölçmek için kullanılabilmektedir (86). Yanıt analizini standartlaştırma girişimi, "Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri" (PERCIST), henüz beklenen düzeyde kullanıma dahil olmamıştır.

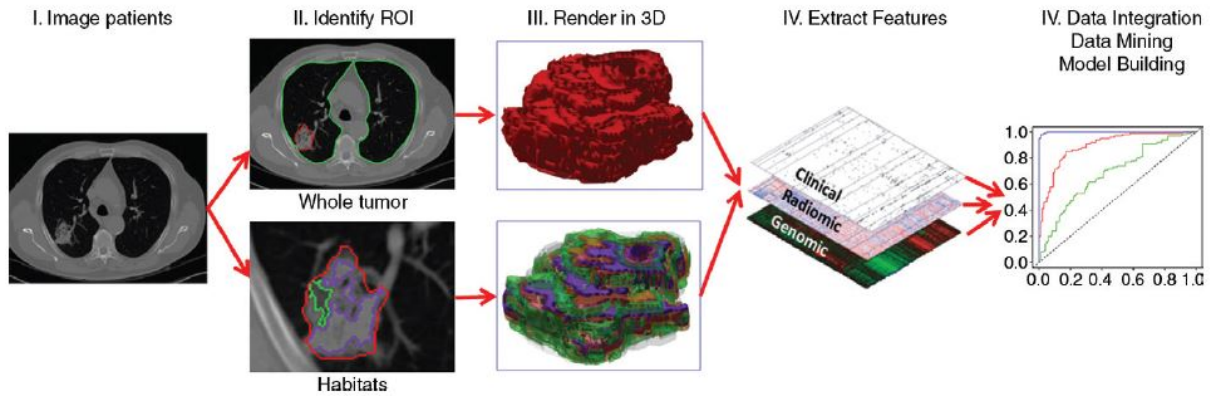
2.3. Radyolojik Doku Analizi (Tekstür Analiz)

Radyolojik görüntüler geleneksel olarak görsel veya niteliksel olarak değerlendirildiği için görüntülerin içerdiği birçok bilgiden tam olarak faydalanılamamaktadır. Görüntülerin içerdiği kantitatif bu bilgilere radyomiks ile ulaşmak mümkündür (87). Radyomiks şekil, boyut ve tekstür analizini (TA) içermektedir (87). Tekstür malzeme biliminde bir yüzey üzerindeki değişikliklerin ölçüsü olarak tanımlanmaktayken, radyolojide piksel/voksel içerisindeki farklı gri seviyelerinin spasiyel dağılımını ve aralarındaki ilişkiyi ifade etmektedir (88,89).

TA gelişen bilgisayar teknolojileri sayesinde piksellerin sahip oldukları intensitelerin dağılımına dayalı olarak lezyon heterojenitesini ölçen, son zamanlarda tanısal radyolojide oldukça öne çıkan bir yöntemdir (90). TA ile insan gözünün ayırt edemediği, her pikselin sahip olduğu bilgi çeşitli yöntemler ile kantitatif olarak değerlendirilmektedir (91). Bu yöntemde invaziv olmayan yollar ile tümör heterojenitesi, tümör mikroçevresi, klinik bilgisi, tedavi yanıt

bilgisi ve tümör genetiği ile ilgili bilgilere ulaşılabilceği belirtilmiştir (92). TA'de en çok istatistiksel bazlı olmak üzere, model bazlı, yapısal bazlı ve dönüşüm bazlı modeller kullanılmaktadır. Tipik bir TA iş akışı görüntünün eldesi, hedef alan segmentasyonu, görüntü özelliklerinin çıkarılması ve istatistiksel analiz olmak üzere dört temel başlığa sahiptir (Şekil 6) (87,90,93).

Şekil 6: Tekstür Analiz İş Akışı Basamakları

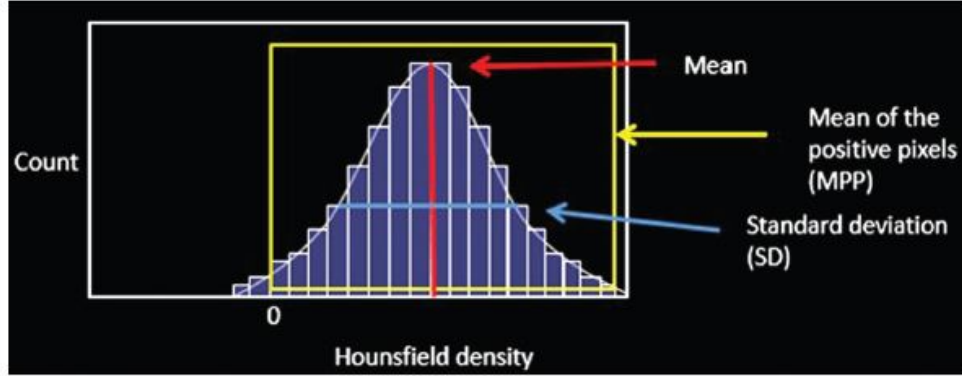


İstatistik bazlı TA modelinde birinci derece istatistikler ile iki ve üst derece istatistikler mevcuttur (94).

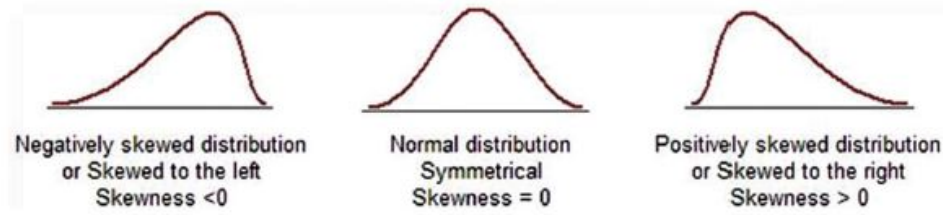
2.3.1. Birinci Derece İstatistikler

Birinci derece istatistikler (BDİ), ilgilenilen alandaki (ROI) piksellerin intensite histogramı üzerinden gri seviye sıklığının dağılımını değerlendirmektedir. BDİ ortalama gri seviyesi, ortanca gri seviyesi, minimum ve maksimum gri seviyesi, düzensizlik (entropi), basıklık (kurtosis) ve çarpıklık (skewness) özelliklerini içermektedir (Şekil 7) (88,94,95). BDİ'de piksel/vokseller arasındaki spasiyel ilişkiler değerlendirilmemektedir. BDİ parametrelerine ait tanımlamalar (Tablo 11) ve parametrelerin formülleri (Tablo 12) aşağıda özetlenmiştir (95).

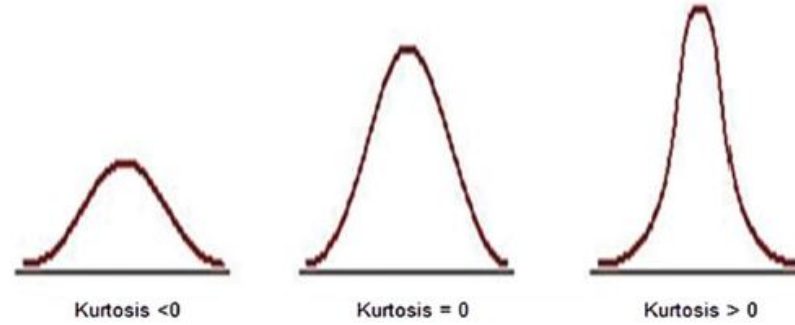
Şekil 7: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri



a.



b.



c.

(a) X ekseninin gri seviye değerlerini veya atenüasyonu, y ekseninin oluşma sıklığını temsil ettiği piksel histogramının grafiği. Birinci dereceden parametreler, histogramın ortalama (dikey kırmızı çizgi), histogramın standart sapması (yatay mavi çizgi) ve pozitif piksellerin ortalaması (sıfır eşiğinin üzerinde ortalama gri seviye değerleri) (sarı kutu).|

(b) Çarpıklığı gösteren örnek histogramlar. Değerler sıfırdan düşük (sol) olduğunda negatif, değerler sıfırdan büyük (sağ) olduğunda pozitif olan çarpıklığı gösterir.

(c) Basıklığı gösteren örnek histogramlar. Pozitif basıklık değerleri ile sivri uçlu veya daha pikli bir histogram görülür (sağda).

Tekstür Özellikleri	Tanımlar
Ortalama gri skala intensitesi	Ortalama piksel değeri, intensite
Standart sapma	Ortalama gri skala değerinden sapmalar
Düzensizlik (entropi)	Gri skala dağılımının düzensizliği
Basıklık (kurtosis)	Histogramın düzlüğü, piksel dağılımının büyüklüğü
Çarpıklık (skewness)	Histogramın asimetrisi, piksel dağılımının çarpıklığı

Tablo 11: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri tanımlamaları

$$\text{Ortalama } (\mu): \frac{1}{M \times N} \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N I(x, y)$$

$$\text{Standart Sapma } (\sigma): \sqrt{\frac{1}{M \times N} \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N (I(x, y) - \mu)^2}$$

$$\text{Enerji } (e): \frac{1}{M \times N} \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N I^2(x, y)$$

$$\text{Çarpıklık: } \frac{1}{M \times N \times \sigma^2} \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N (I(x, y) - \mu)^3$$

$$\text{Basıklık } (k): \frac{1}{M \times N \times \sigma^2} \sum_{x=1}^M \sum_{y=1}^N (I(x, y) - \mu)^4 - 3$$

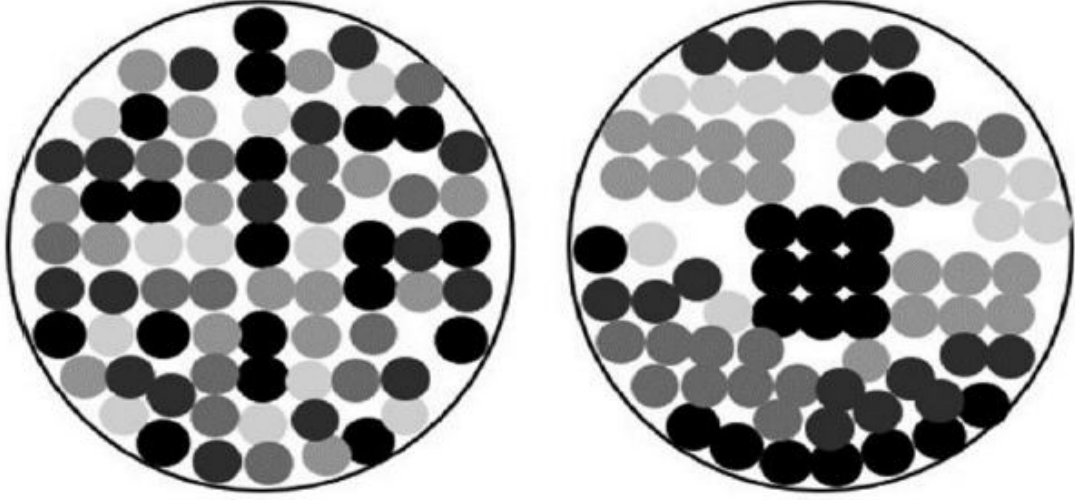
Tablo 12: Birinci Derece İstatistik TA parametreleri formülleri

Denklemlerdeki M ve N piksel görüntü yüksekliğini ve genişliğini göstermektedir.

2.3.2. İkinci ve Daha Üst Derece İstatistikler

İkinci derece istatistik (İDİ) parametreleri komşuluk gösteren piksel/voksel arasındaki ilişkilerin hesaplanmasıyla elde edilmektedir. Temel olarak görüntüleme piksel/voksel çiftlerinin dağılımını belirlenmiş mesafe ve yönlerde analiz eden gri seviye eş dizilim matrisi ("gray level co-occurrence matrix", GLCM) ile grilik değerlerinin belirli bir yönde değerlendirildiği tekrar

uzunluğu matrisi (“gray level run length matrix”, GLRLM) üzerinde hesaplamalar gerçekleştirilmektedir (şekil 8) (94,95).



şekil 8: İki farklı gri tonlamalı görüntü şeması. Dairelerin her biri aynı sayıda açık gri, orta gri, koyu gri ve siyah piksel içermektedir. Bu nedenle birinci seviye tekstür özellikleri ve piksel histogramları bu iki görüntü için neredeyse aynıdır. Bununla birlikte, ikinci dereceden ve üst düzey istatistiksel incelemeler piksel konumunu ve komşu piksellerle ilişkilerinin dikkate alınarak hesaplanmasını sağlayan GLCM veya GLRLM üzerinden hesaplanmaktadır. Dolayısıyla bu matrisler üzerinden elde edilen tekstür özellikleri yukarıdaki iki görüntü için birbirinden farklı olacaktır.

En sık kullanılan GLCM ve GLRLM parametrelerinin tanımları aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 13 ve 14) (94,96,97).

Tablo 13: En sık kullanılan GLCM parametrelerinin tanımları

Homogeneity	Gri seviye voksel çiftlerinin homojenliğini göstermektedir.
Energy	Gri seviye voksel çiftlerinin birbirine olan benzerliğini göstermektedir. Uniformity ya da Second Angular Momentum olarak da ifade edilebilmektedir.
Contrast	GLCM içerisindeki lokal varyasyonları göstermektedir. Variance ya da Inertia olarak da ifade edilmektedir.
Correlation	GLCM'deki gri seviyelerin doğrusal bağımlılığı ve ilişkisidir.
Entropy_log10	Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
Entropy_log2	Gri seviye voksel çiftlerinin rastgeleliğidir.
Dissimilarity	Gri seviyeli voksel çiftlerinin varyasyonudur.

Tablo 14: En sık kullanılan GLRLM parametrelerinin tanımları

GLRLM_SRE, GLRLM_LRE (Short-Run Emphasis or Long-Run Emphasis)	Görüntüde kısa ya da uzun homojen çalışmaların dağılımı ile ilişkilidir. SRE, daha kısa çalışma uzunluklarını ve daha ince dokusal özellikleri gösteren daha büyük bir değere sahip kısa çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür. LRE, daha uzun çalışma uzunluklarını ve daha kaba yapısal dokuları gösteren daha büyük bir değere sahip uzun çalışmaların dağılımının bir ölçüsüdür.
GLRLM_LGRE, GLRLM_HGRE (Low Gray-level Run Emphasis or High Gray-level Run Emphasis)	Çalışmalardaki düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
GLRLM_SRLGE, GLRLM_SRHGE (Short-Run Low Gray-level Run Emphasis or Short-Run High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa homojen çalışmaların dağılımı ile ilişkilidir.
GLRLM_LRLGE, GLRLM_LRHGE (Long-Run Low Gray-level Run Emphasis or Long-Run High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun homojen çalışmaların dağılımı ile ilişkilidir.

GLRLM_GLNur, GLRLM_RLNU (Gray-level Non-Uniformity for run, Run Length Non-Uniformity)	Gri seviyelerde eşi olmayan ya da homojen çalışmaların uzunluğu ile ilişkilidir. GLN, görüntüdeki gri düzey yoğunluk değerlerinin benzerliğini ölçer; burada daha düşük bir GLN değeri, yoğunluk değerinde daha büyük bir benzerlik ile ilişkilidir. RLN görüntü boyunca çalışma uzunluklarının benzerliğini ölçer, daha düşük bir değer görüntüdeki çalışma uzunluklarının daha homojen olduğunu göstermektedir.
GLRLM_RP (Run Percentage)	Homojen çalışmaların homojenitesini ölçmektedir.

Gri seviye zon uzunluk matrisi ("gray-level zone length matrix", GLZLM) olarak adlandırılan, aynı gri seviyesinde birbirine bağlı piksel/voksellerin matriste hesaplanabilen parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 15) (94,96,97).

Tablo 15: En sık kullanılan GLZLM parametrelerinin tanımları

GLZLM_SZE, GLZLM_LZE (Short-zone Emphasis or Long-zone Emphasis)	SZE ya da LZE; görüntüdeki kısa ya da uzun homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir. SZE, daha küçük boyut bölgelerinin ve daha ince dokuların göstergesi olan, daha büyük bir değere sahip küçük boyutlu bölgelerin dağılımının bir ölçüsüdür. LZE ise, daha büyük boyut bölgelerini ve daha kaba dokuları gösteren, daha büyük bir değere sahip geniş alan boyutu bölgelerinin dağılımının bir ölçüsüdür.
GLZLM_LGZE, GLZLM_HGZE (Low Gray-level Zone Emphasis or High Gray-level Zone Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerin dağılımı ile ilişkilidir.
GLZLM_SZLGE, GLZLM_SZHGE (Short-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Short-Zone High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, kısa(short) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.

GLZLM_LZLGE, GLZLM_LZHGE (Long-Zone Low Gray-level Run Emphasis or Long-Zone High Gray-level Run Emphasis)	Düşük ya da yüksek gri seviyelerde, uzun(long) homojen zonların dağılımı ile ilişkilidir.
GLZLM_GLNUz, GLZLM_ZLNU (Gray- level Non-Uniformity for zone, Zone Length Non-Uniformity)	Gri seviyelerde eşi olmayan(nonuniform) ya da homojen zonların uzunluğu ile ilişkilidir. GLNUz, görüntüdeki gri seviye yoğunluk değerlerinin değişkenliğini ölçer, düşük bir değer yoğunluk değerlerinde daha homojenliği gösterir. ZLNU görüntüdeki boyut bölgesi hacimlerinin değişkenliğini ölçer, daha düşük bir değer boyut bölgesi hacimlerinde daha homojenliği gösterir.
GLZLM_ZP (Zone Percentage)	Homojen zonların homojenitesini ölçmektedir.

İleri derece istatistiksel değerlerden komşu gri seviyeler farkı matrisi ("Neighborhood gray-level different matrix", NGLDM) bir vokselin her üç boyuttaki 26 komşu vokseli ile arasındaki gri seviye farklılıklarını gösterir (94,96,97). Bu matristen temel olarak üç farklı parametre hesaplanmaktadır:

- NGLDM_Coarseness: İntensitedeki spasyal değişim oranı düzeyidir.
- NGLDM_Contrast: Komşu alanlar arasındaki intensite farkıdır.
- NGLDM_Busyness: İntensitedeki spasyal frekans değişimleridir.

3. GEREÇ-YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Radyoloji Anabilim Dalı (AD) Akademik Kurulu ve DEÜTF Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde gerekli izinler alınmıştır (Karar no: 2020/27-30).

Kesitsel tipteki çalışma DEÜTF Radyoloji ve Nükleer Tıp AD'da Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

DEÜTF hastanesinde HSK tanısı alarak, Radyoloji, Nükleer Tıp, Dahiliye, Genel Cerrahi ve Radyasyon Onkolojisi AD'nin katıldığı hepatobiliyer sistem konseyinde TARE tedavisine uygun görülen ve Ocak 2010-Ocak 2020 tarihleri arasında Radyoloji AD Girişimsel Radyoloji Ünitesinde Y-90 cam mikrokürecik (TheraSphere®) kullanılarak TARE tedavisi uygulanan hastalar geriye dönük incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme (Tablo 15) ve çalışmadan dışlanma kriterleri (Tablo 16) aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 15: Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- *On sekiz yaşından büyük, HSK tanısı almış*
- *Cerrahi seçeneği olmayan*
- *Termal ablatif tedavilere uygun olmayan*
- *ECOG performansı 2 ve altında olan*
- *Child-Pugh Skoru A ya da B olan*
- *Anormal organ ya da kemik iliği fonksiyonu olmayan (Lökosit> 2500/ μ L, Absolut nötrofil sayısı >1500/ μ L, Platelet> 60,000/ μ L, AST (SGOT)/ALT (SGPT) değerlerinde en fazla normalin beş katına kadar artış, total bilirubin<2,0 mg/dL, Serum albümin> 3.0 g/dL ve kreatinin <2,5 mg/dL)*

- *TARE işlemi öncesindeki son iki hafta içerisinde uygun teknik parametrelerle çekilmiş BT görüntüleri görüntü arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) kayıtlı olan*
- *TARE tedavisi sonrasında takipleri düzenli olarak gerçekleştirilmiş ve takip görüntülemeleri PACS'ta kayıtlı olan*
- *TARE tedavisi yapılan lezyona yönelik daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış olan*

Tablo 16: Çalışmadan dışlanma kriterleri

- *PACS'ta kayıtlı, TARE tedavisi öncesinde uygun teknik parametrelerle elde olunmuş BT incelemesi bulunmayanlar*
- *İşlem öncesi elde olunan görüntülerde artefakt saptananlar*
- *TARE uygulanan lezyona daha önce uygulanmış herhangi medikal veya cerrahi tedavi öyküsü bulunanlar*
- *TARE sonrası takipleri düzenli olmayan*
- *İkinci bir primer malignitesi bulunanlar*
- *Nüks olarak kabul edilen lezyona sahip olanlar*
- *Fibrolameller tip HSK olguları*
- *Sınırların net belirlenemediği ve uygun segmentasyonun mümkün olmadığı tümörler*

Değerlendirilen 355 hasta içerisinde toplam 72 hasta ve bu hastalara ait 92 lezyon çalışmaya uygun bulunmuştur. Bu hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri Probel® programı ve arşiv birimindeki hasta dosyaları üzerinden kaydedilmiştir.

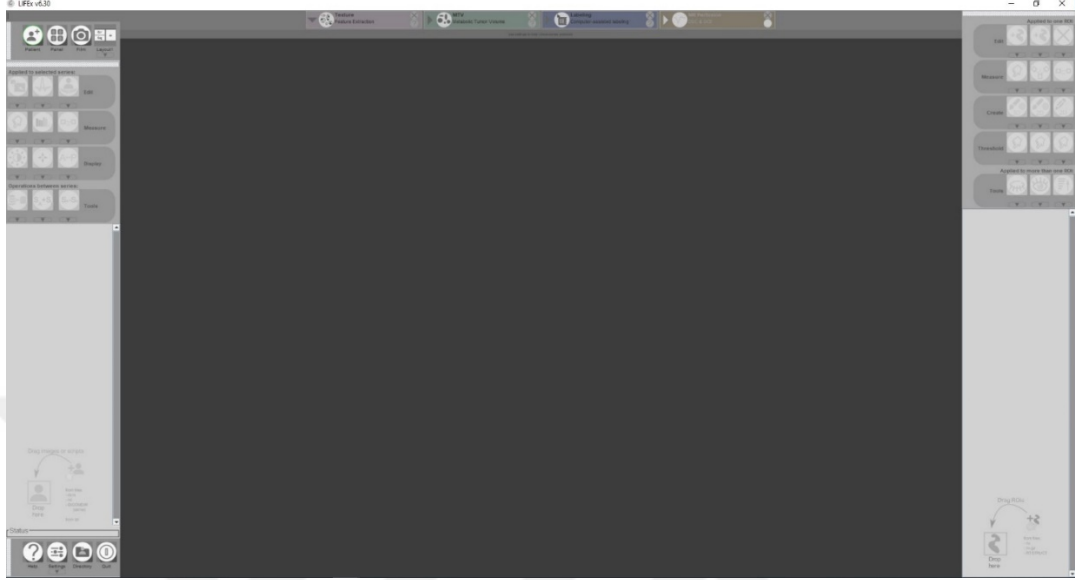
3.2. TARE Öncesi BT Çekim Protokolü

DEÜTF Radyoloji AD'da hastalara 16 ve 64 kanallı Philips Brilliance çok kesitli BT (Philips, Ingenuity, Eindhoven, the Netherlands) ile abdomene yönelik kontrastlı BT anjiyografi çekim protokolü uygulanmıştır. Çekim öncesinde intravenöz (İV) kontrast madde verilebilmesi amacıyla sağ ya da sol antekübital vene 18/20 G angiocut yerleştirilmiştir. İV kontrast madde olarak 100 ml, 350 mgI/ml non-iyonik iyotlu kontrast madde kullanılmıştır. Çok kesitli BT (ÇKBT) anjiyografi incelemesi ile diyafram süperiorundan iliak kanat süperioruna kadar tarama gerçekleştirilmiştir. BT anjiyografi tetkikinde “bolus tracking” yöntemi kullanılmıştır. İV kontrast madde 4 ml/sn hızda otomatik enjektör ile verilmeye başlanmış, “trigger” diyafragma hizasında abdominal aortaya yerleştirilmiş ve eşik değeri olarak ayarlanan 150 Hounsfield Unit (HU) değeri ayarlanmıştır. Kontrast madde verilmesinden sonra cihaz taramaya geçmeden önce hastaya nefesini tutması söylenerek diyafram hareketinin önüne geçilmiştir. Abdominal aorta içerisinde çizilen ROI'de 150 HU'ya ulaşıldıktan sonra arteriyel faz için 8 sn ve portal faz için 45 sn gecikme süresi uygulanmıştır. Kontrast madde enjeksiyonu sonrasında ise 50cc %0,9'luk serum fizyolojik 5 ml/sn hızında enjekte edilmiştir. Teknik parametrelerden voltaj 120kV, akım 200-450 mA, rotasyon zamanı 0,5sn, pitch faktörü 0,89-1,1 arası ve kesit kalınlığı 0,9mm olacak şekilde çekimler gerçekleştirilmiştir.

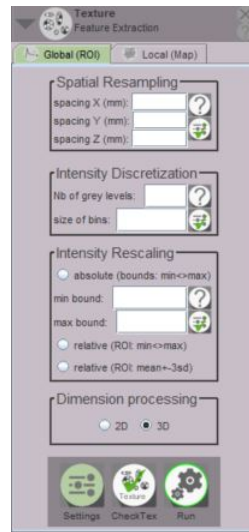
3.3. Tekstür Analiz İşlemi

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait BT imajları numaralandırılarak anonimize edildi. Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim (“Digital Imaging and Communications in Medicine”, DICOM) formatında PACS'ta kayıtlı olan, arteriyel faz görüntüleri harici bir belleğe transfer edildi. Bu görüntüler TA'nin gerçekleştirileceği, açık kaynak kodlu bir program olan Local Feature Extraction (LIFEx) v6.30 ortamına yüklendi (Resim 3) (96).

Resim 3: LIFEx programı giriş ekranı

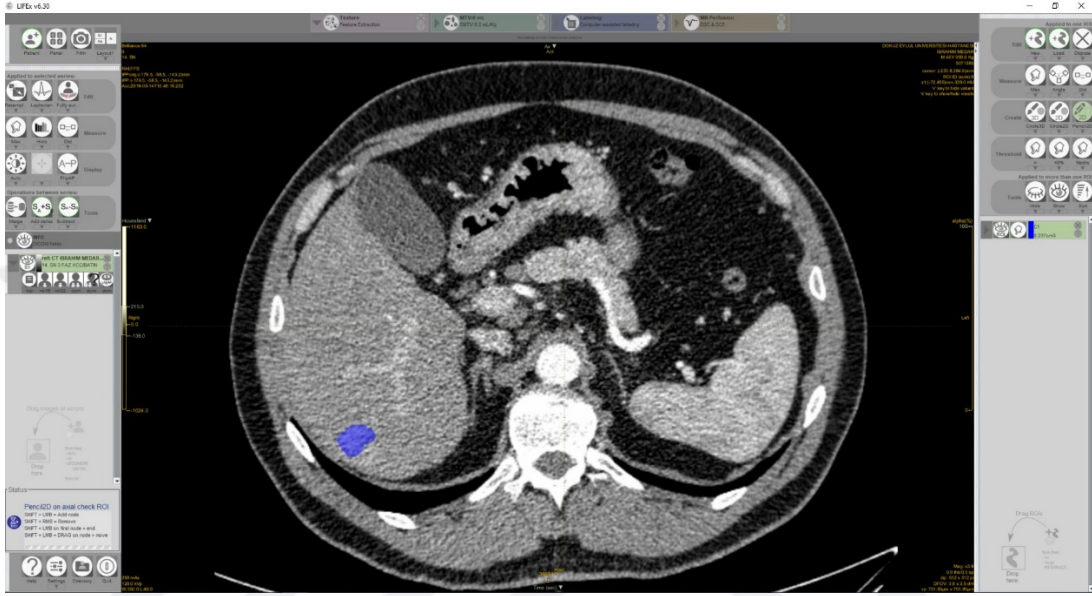


LIFEx programı üzerinde tüm görüntülerdeki piksel boyutları kaydedildi ve median değerler kullanılarak optimize edildi. Görüntüler arasında olabilecek farklı teknik parametrelere bağlı olası farklılıkların yok edilmesi için görüntülerdeki grilik değerleri “ $\mu \pm 3\sigma$ ” normalizasyon metodu kullanılarak standardize edildi. Gri seviye sayısı tüm görüntülerde 128 olarak belirlendi (Resim 4).



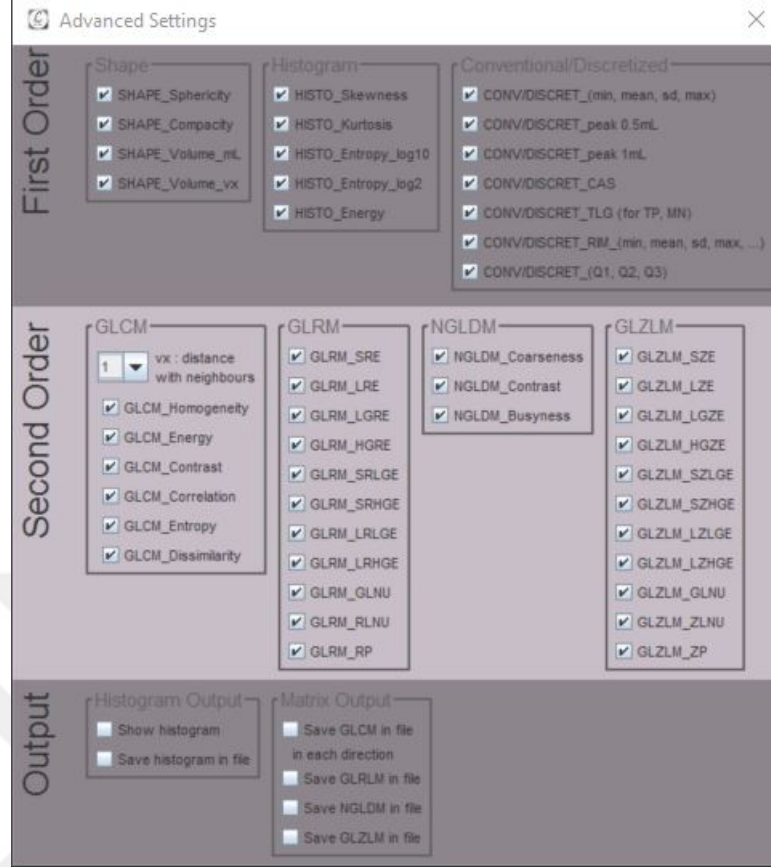
Resim 4: LIFEx programı görüntü standardizasyon ayarları ekranı

Bu teknik ayarlamalar sonrasında lezyonun en büyük boyutlarda görüldüğü kesit üzerinde, lezyonun tümünü en geniş şekilde kapsayacak ancak çevre dokuya hiç taşma olmayacak şekilde iki boyutlu (2D) manuel segmentasyon işlemi gerçekleştirildi. Tüm ölçümler tek kullanıcı tarafından gerçekleştirildi (Resim 5).



Resim 5: LIFEx programı üzerinde lezyon segmentasyonu

Programın çalıştırılmasıyla, çizilen ROI'lere ait histogram, GLCM, GLRM, NGLDM, GLZLM matrisleri oluşturularak; birinci, ikinci ve üst dereceden istatistiksel hesaplamalar ile aşağıdaki resimde verilen tekstür özellikleri kantitatif olarak elde edilmiştir (Resim 6).



Resim 6: Ölçüm ile elde edilen parametreler

3.4. TARE Tedavi Yanıtlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi yanıtlarını değerlendirme işlemi radyoloji alanında 17 yıllık tecrübesi bulunan, hastaların TA ölçüm değerlerinden habersiz, tek araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. TARE tedavisi sonrasında standart tedavi takip protokolümüzde yer alan üçüncü ve altıncı ay kontrastlı multifazik BT ve/veya kontrastlı dinamik MRG görüntülemeler üzerinde yanıt değerlendirme işlemi gerçekleştirilmiştir. İşlem uygulanan lezyonun tedavi yanıtını belirlemede mRECIST kriterleri kullanılmıştır. Buna göre lezyonlar tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progrese hastalık olarak dört alt gruba ayrılmıştır (Bkz. Tablo 10) (81).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programı ile analiz edilmiştir. Sonuçlardan p düzeyi 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sürekli olan sayısal verilerin istatistiksel analizinde, normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi, Histogram ve P-P grafikleri ile, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerin sürekli değişkenler için normal dağılıma uyduğu durumlarda ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılıma uymadığı durumlarda ise medyan değerler ile ifade edilmiştir. Tekstür özelliklerinin karşılaştırılması açısından yapılan testlerde, tedaviye yanıt gruplarında, ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi; ikiden fazla grup karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İkiden fazla grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için tamamlayıcı testlerden yararlanılmıştır.

Tedavi yanıtlarına göre ayrılan grupların birbirinden ayırt edilmesinde ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyiciliğinin varlığı alıcı işletim karakteristiği ("Receiver Operating Characteristic", ROC) eğrisi altında kalan alan ve %95 güven aralıkları hesaplanarak araştırılmıştır. ROC analizi, hem ikili karşılaştırmalarda anlamlı bulunan parametreler için hem de birleştirilmiş parametreler için yinelenmiştir. ROC analiz eğrisinin istatistiksel olarak anlamlı ve eğri altında kalan alanın en yüksek değerde izlendiği test belirlenerek, duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) düzeyleri toplamın maksimuma ulaştığı noktalar en iyi eşik ("cut-off") değerleri olarak kabul edilmiştir.

Tedavi yanıtlarına göre ayrılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturan tekstür parametreleri ile lojistik regresyon modeli oluşturularak, tedavi yanıt tipini işlem öncesinde tahmin etmekte kullanılabilecek birleştirilmiş parametre modeli elde edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızda Ocak 2010 ile Ocak 2020 tarihleri arasında DEÜTF Hastanesi'nde HSK tanısı alarak Radyoloji AD Girişimsel Radyoloji Ünitesi'ne TARE tedavisi için yönlendirilen hastalar arasından tedaviyi kabul eden toplam 72 hastaya ait 92 lezyon değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 17: Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	
Kadın	16
Erkek	56
Yaş	
Minimum-Maksimum	20-79
Ortalama±Standart Sapma	61,98±14,50
Ortanca	65

Uygulanan TARE tedavisi sonrası üç ila altıncı aylar arasında kontrastlı abdomen BT veya MRG tetkikleri ile gerçekleştirilen takip görüntülemelerde, lezyonun tedavi yanıtı mRECIST kriterlerine göre değerlendirilerek lezyonlar tam yanıt (TY) gösteren lezyon, parsiyel yanıt (PY) gösteren lezyon, stabil lezyon (SL) ve progresif lezyon (PL) olarak dört gruba ayrılmıştır. TY grubunda 33, PY grubunda 22, SL grubunda 9 ve PL grubunda 28 lezyon saptanmıştır. Bu lezyonlar PL'lardan oluşan tedaviye yanıt yok (YY) ve TY, PY ve SL'lardan oluşan tedaviye yanıt var (YV) grupları olmak üzere ikiye ayrılmıştır.

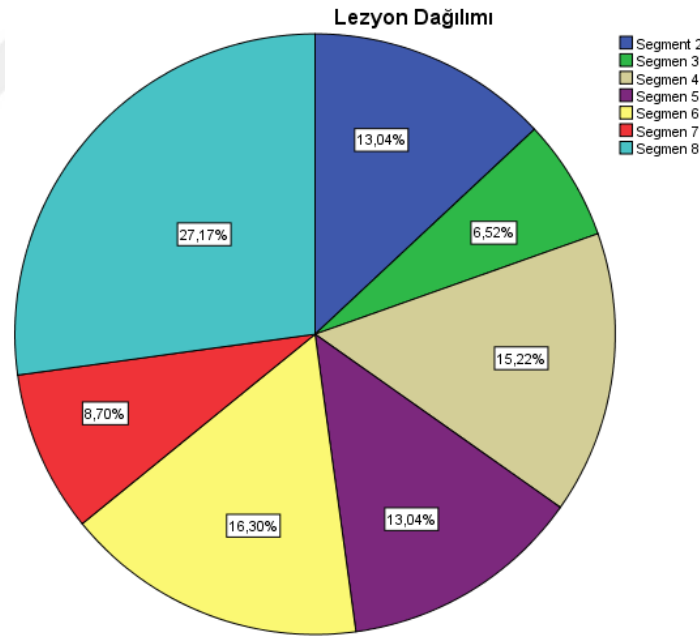
YY ve YV gruplarının yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm hastaların %22,5'i kadınlardan oluşurken, PH grubundaki hastaların tamamı erkek cinsiyette izlenmiştir.

Çalışmadaki hastaların tümünde karaciğer sirozu mevcuttur. Tedavi öncesinde değerlendirilen CPS'ye göre hastaların 63 tanesi Child A, 29 tanesi de Child B grubu olarak saptanmıştır. YV) ve YY grupları arasında CPS'de anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

4.2. Lezyon Özellikleri

Lezyonların segmentlere göre dağılımı incelendiğinde, segment 2'de 12, segment 3'te 6, segment 4'te 14, segment 5'te 12, segment 6'da 15, segment 7'de 8 ve segment 8'de 25 lezyon tespit edilmiştir (Grafik 2).

Grafik 2: Lezyonların segmentlere göre dağılımı



Lezyonların etiyolojiye göre dağılımı Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Lezyonların etiyolojiye göre dağılımı

<i>Etiyoloji</i>	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>Hepatit B</i>	47	51
<i>Hepatit C</i>	12	13
<i>Etilizm</i>	7	7,6
<i>YDKH</i>	7	7,6
<i>Budd Chiari</i>	6	6,5
<i>Metabolik hastalık</i>	4	4,5
<i>Kriptojenik</i>	9	9,7

Lezyonların en geniş olarak görüldüğü aksiyel BT kesitleri üzerinden gerçekleştirilen kısa eksen ve uzun eksen çapları ölçümlerine ait bilgiler tablo 19’da özetlenmiştir. YV ve YY grupları arasında lezyonların hem kısa eksen hem de uzun eksen çapları arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p : 0,002 ve p : 0,003).

Tablo 19: Lezyonların kısa eksen ve uzun eksen çapları ölçümlerine ait bilgiler

Lezyon Boyutu	Hasta Grubu	N	Ortalama	Standart Sapma
Kısa aks çapı	Yanıt yok	28	49,50	16,292
	Yanıt var	64	37,63	22,531
Uzun aks çapı	Yanıt yok	28	65,93	21,737
	Yanıt var	64	49,36	29,110

Lezyonlar radyolojik görünüm özelliklerine göre nodüler ve infiltratif lezyon olarak ikiye ayrılmıştır. Tüm lezyonların 59 tanesi nodüler, geri kalan 33

tanesi ise infiltratif grupta yer almıştır. Tedavi yanıtlarına göre bakıldığında YV grubundaki lezyonların %79,7'si nodüler, %20,3'ü infiltratif iken; YY grubundaki lezyonların %28,6'sı tanesi nodüler, geri kalan %71,4'ü infiltratif görünümde olarak izlenmiştir. Yapılan ki kare analizde YV ve YY grupları arasında lezyonların radyolojik görünüm özelliklerine göre yapılan sınıflandırmada anlamlı fark saptanmıştır.

Lezyonların makrovasküler invazyonuna (MVİ) bakıldığında, YV grubunda 15 lezyonda MVİ saptanırken, YY grubunda 20 lezyonda MVİ tespit edilmiştir. Ayrıca YV grubundaki iki hastada lezyonda MVİ yok iken portal vende trombüs saptanmıştır. YY ve YV grupları arasında MVİ durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$).

Lezyonlara uygulanan TARE işlemi sırasında radyofarmasötik lobar, segmenter ve tümoral olarak üç farklı seviyeden enjekte edilmiştir. Gruplara göre incelendiğinde YY grubunda tüm enjeksiyonlar lobar düzeyden gerçekleştirilmiştir. YV grubunda ise enjeksiyonların 28'i lobar, 27'si segmenter ve dokuzu tümöral olarak gerçekleştirilmiştir.

TARE işleminde lezyonların aldıkları radyasyon dozları Nükleer Tıp AD tarafından hesaplanmıştır. Eşik değer olarak kabul edilen 205 Gy'e göre, lezyonların aldıkları dozlar 205 Gy üzeri ve 205 Gy altı olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (69,70). YY grubunda bulunan 28 lezyonun 8 tanesinin 205 Gy altı, 20 tanesinin ise 205 Gy üzerinde radyasyon aldığı görülmüştür. YV grubunda ise toplam 64 lezyondan 53'ünün 205 Gy üzerinde, kalan 11'inin 205 Gy altında doz aldığı tespit edilmiştir. Yapılan Ki-kare analizde, YY ve YV grupları arasında 205 Gy üzerinde ve 205 Gy altında doz alan lezyonların sayıları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.21$)

4.3. Lezyonlara Ait Tekstür Özellikleri

Lezyonların tekstür özelliklerinin değerlendirildiği abdomen BT anjiyografi (BTA) tetkiklerinin tümü TARE işlemi öncesinde elde olunmuştur. TARE işlemi ile BTA arasındaki en az süre iki gün, en çok süre 14 gün, ortalama süre 8,5

gün olarak bulunmuştur. YY ve YV grupları arasında, işlem ile BTA arası geçen süreler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TA ile elde edilen birinci, ikinci ve daha yüksek dereceden veriler normal dağılıma uymadığı için non-parametrik testler ile değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede, YV ve YY grupları arasında anlamlı farklılık gösteren (Tablo 20) ve göstermeyen (Tablo 21) tüm parametreler aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.



Tablo 20: YV ve YY grupları arasında anlamlı farklılık gösteren parametreler

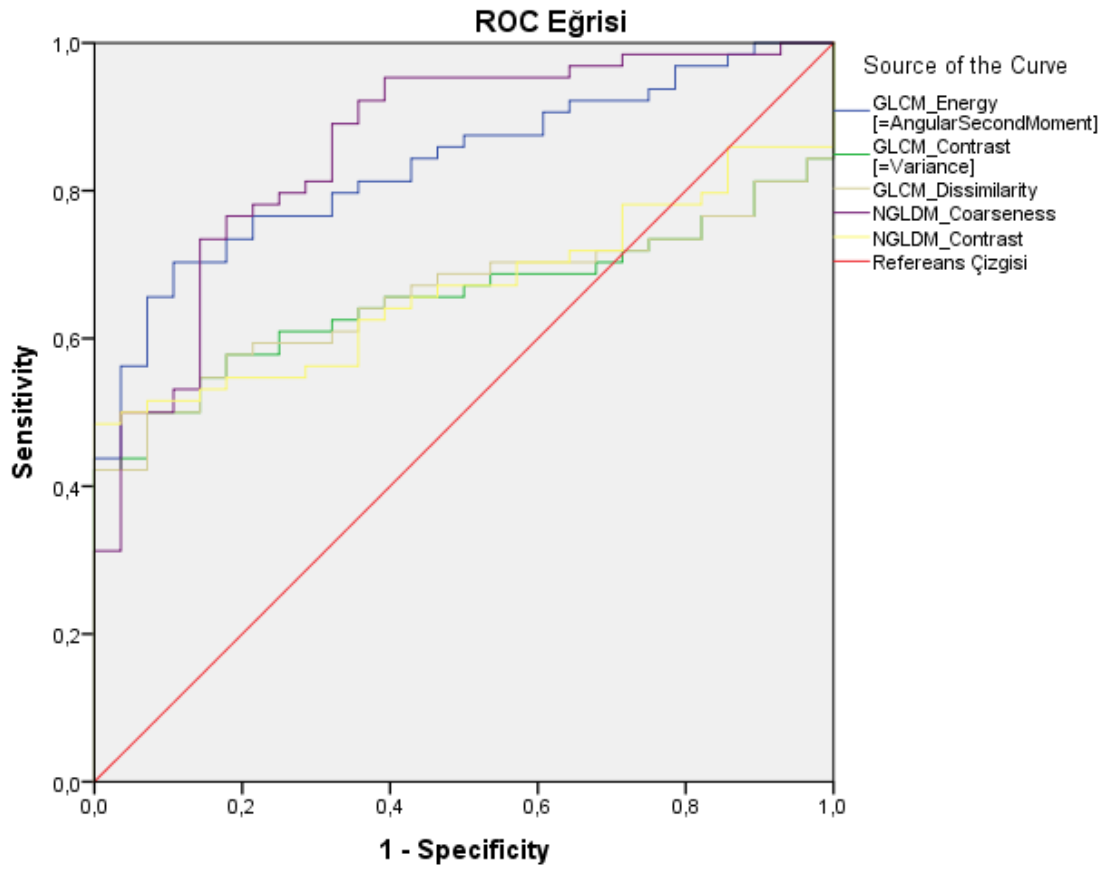
Tekstür özellikleri	Yanıt yok	Yanıt var	<i>p</i> -değeri
Histogram			
Kurtosis	4.124 ± 1.563	11.477 ± 49.054	< 0.001
Excess kurtosis	1.124 ± 1.563	8.477 ± 49.054	< 0.001
GLCM			
Energy	0.0002 ± 0.0001	0.0021 ± 0.0031	< 0.001
Contrast	9.1354 ± 4.407	46.597 ± 162.921	0.019
Correlation	0.551 ± 0.083	0.445 ± 0.164	< 0.001
Entropy-log10	3.766 ± 0.277	3.093 ± 0.587	< 0.001
Entropy-log 2	12.511 ± 0.921	10.276 ± 1.950	< 0.001
Dissimilarity	48.507 ± 5.402	49.812 ± 18.074	0.016
GLRLM			
LRLGE	0.0029 ± 0.007	0.0014 ± 0.002	0.030
LRHGE	47345.543 ± 1407.449	44560.397 ± 8325.087	0.026
GLNU	78.472 ± 60.462	56.428 ± 139.982	< 0.001
RLNU	8243.547 ± 5528.298	2397.365 ± 2936.768	< 0.001
NGLDM			
Coarseness	0.0009 ± 0.0009	0.0041 ± 0.0041	< 0.001
Contrast	9.1354 ± 4.407	46.597 ± 162.921	0.011
Busyness	0.058 ± 0.048	0.039 ± 0.072	< 0.001
GLZLM			
LZLGE	0.015 ± 0.068	0.002 ± 0.005	0.015
LZHGE	61426.072 ± 15337.339	56641.387 ± 15337.339	0.050
GLNU	74.398 ± 56.730	41.333 ± 85.316	< 0.001
ZLNU	7288.022 ± 4912.612	1962.304 ± 2534.080	< 0.001

Tablo 21: YV ve YY grupları arasında anlamlı farklılık göstermeyen parametreler

Tekstür Özellikleri	Tedavi yanıt	Ortalama	Standart Sapma	<i>p</i> -değeri
GLCM_Homogeneity	Yok	0,062	0,007	0,052
	Var	0,086	0,092	
GLRLM_SRE	Yok	0,988	0,003	0,839
	Var	0,981	0,023	
GLRLM_LRE	Yok	1,053	0,021	0,690
	Var	1,082	0,119	
GLRLM_LGRE	Yok	0,001	0,0009	0,58
	Var	0,001	0,002	
GLRLM_HGRE	Yok	44268,149	545,523	0,259
	Var	41856,676	9037,912	
GLRLM_SRLGE	Yok	0,001	0,0007	0,101
	Var	0,001	0,002	
GLRLM_SRHGE	Yok	43688,138	692,639	0,093
	Var	41276,459	9188,971	
GLRLM_RP	Yok	0,983	0,005	0,779
	Var	0,975	0,030	
GLZLM_SZE	Yok	0,957	0,013	0,993
	Var	0,936	0,071	
GLZLM_LZE	Yok	1,261	0,146	0,570
	Var	1,515	1,057	
GLZLM_LGZE	Yok	,0009	,0006	0,161
	Var	0,001	0,002	
GLZLM_HGZE	Yok	44183,112	676,315	0,440
	Var	41858,070	9066,023	
GLZLM_SZLGE	Yok	0,0007	0,0005	0,225
	Var	0,001	0,0023	
GLZLM_SZHGE	Yok	42291,537	875,103	0,285
	Var	39851,320	9481,984	
GLZLM_ZP	Yok	0,940	0,018	0,872
	Var	0,913	0,100	

Tablo 20' de belirtilen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren TA parametreleri için YV ve YY gruplarını ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılmıştır (Grafik 3).

Grafik 3: YV ve YY gruplarını ayırmakta kullanılabilecek eşik değerlerin tespit edilmesi için uygulanan ROC analizlerine ait grafikler



Analiz sonucuna göre YY ve YV gruplarını ayırmakta kullanılabilecek parametrelere ait sayısal veriler tabloda belirtilmiştir (Tablo 22).

Tablo 22: Tekstür analiz özelliklerinin TARE tedavisine YV grubu için eşik değerleri

Tekstür özellikleri	Eğri altındaki alan	95% Güven aralığı	Eşik değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	<i>p</i> -değeri
GLCM_Energy	0.835	-0.002–0.001	> 0.0002	81	64	< 0.001
GLCM_Contrast	0.655	-1261.764–22.771	> 4166.906	66	61	0.019
GLCM_Dissimilarity	0.658	-6.235–3.626	> 50.471	66	61	0.016
NGLDM_Coarseness	0.859	-0.004–0.002	> 0.001	81	71	< 0.001
NGLDM_Contrast	0.667	-78.189–3.265	> 10.360	64	61	0.011

YY ve YV grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklı tekstür özellikleri kullanılarak bu grupları ayırt etmek için dört parametreden oluşan bir model oluşturuldu. Modele dahil parametreler şu şekilde idi:

- GLCM_Correlation
- GLCM_Entropy_log10
- NGLDM_Coarseness
- NGLDM_Busyness

Tasarlanan bu modele ait Omnibus testlerine ait sonuçlar, modelin istatistiksel olarak farklı olduğunu göstermiştir ($p < 0.001$). Modele ait Nagelkerke R Kare değeri 0.496 olarak bulunmuştur. Modelin hasta grubu üzerindeki tahminleri ve gerçek tedavi yanıt durumunu gösteren tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 23: Tasarlanan modelin hasta grubu üzerindeki tahminleri ve gerçek tedavi yanıt durumu

Tedavi Sonucu (Gerçek)

<i>Modelin Tahmini</i>		Yanıt var	Yanıt yok	Toplam
	Yanıt var	55	7	62
	Yanıt yok	9	21	30
	Toplam	64	28	92

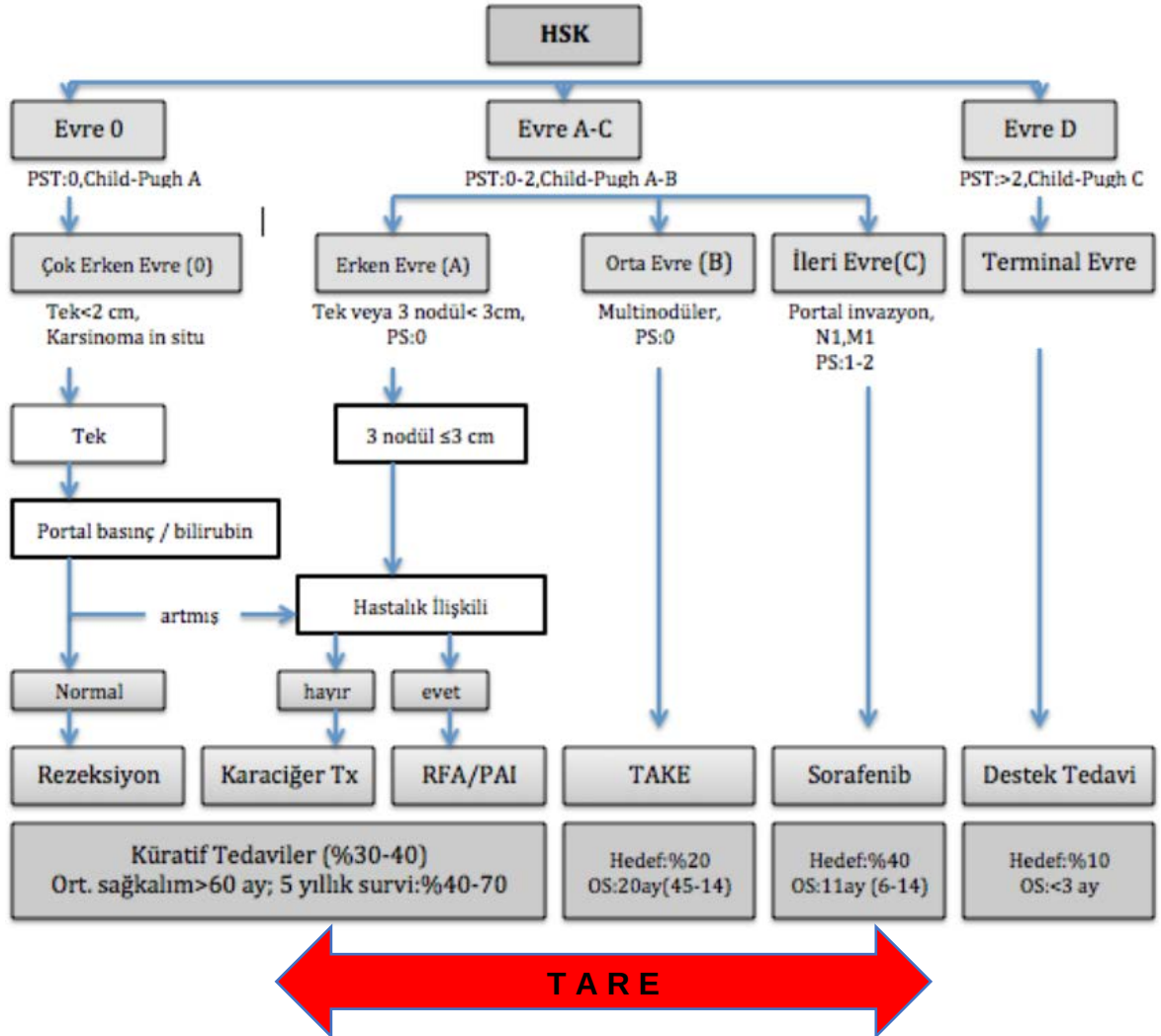
Tabloya göre modelin YV grubunu tespit etmede duyarlılığı %85,9, özgüllüğü %75, pozitif prediktif değeri %88,7 ve negatif prediktif değeri %70 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

En sık görülen primer karaciğer kanseri olan HSK, 2020 yılı verileri ile, tüm kanserler arasında en sık görülen beşinci ve en sık mortaliteye neden olan üçüncü kanserdir (1,2). Bir milyona yaklaşan yıllık yeni vaka sayısı ve beş yıllık sağkalım oranının %12'nin altında olmasıyla, HSK bilim insanlarının dikkatini çeken, farklı tedavi seçenekleri üzerinde çalışmaların devam ettiği önemli bir hastalıktır. HSK tedavisinde rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu ilk sıra seçenekler olmasına karşın, tüm hastaların ancak %30'undan daha azı bu tedavilere uygun olmaktadır (98). Cerrahi tedavi uygulanamayan hastaların tedavisinde ablatif tedaviler, lökorejyoner tedaviler (TARE, TAKE), medikal tedaviler ve eksternal radyoterapi gibi seçenekler içerisinde, güncel tedavi klavuzlarının önerdiği şekilde, hastaya en uygun yöntem seçilmeye çalışılmaktadır.

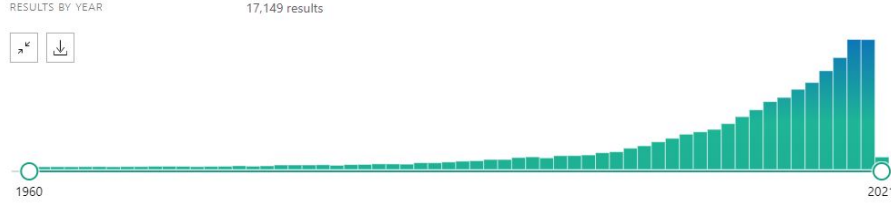
Karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal ven üzerinden sağlarken; HSK'nın kanlanmasının hepatik arteriyel sistem ile gerçekleşmesi TARE tedavisinin temel çıkış noktası olmuştur (46). Parankime en az şekilde hasar vererek tümör tedavisini gerçekleştirmesi, HSK'nın büyük çoğunluğunun karaciğer sirozu zemininde gelişmesi sebebiyle yüksek miktarda karaciğer rezervine sahip olmayan HSK tanılı hastalar için, TARE tedavide büyük bir umut olmuştur (63). TARE'nin tedavi sonuçları ile sağkalım üzerindeki etkisinin ortaya konulması ve yeni teknolojiler ile gelişen malzemeler sayesinde TARE tedavisi gün geçtikçe genişleyen bir uygulama alanına sahip olmakta ve gelecekte HSK tedavisinde sahip olacağı yer konusunda bize önemli sinyaller vermektedir (Şekil 9).

Şekil 9: TARE tedavisi gün geçtikçe genişleyen bir uygulama alanı



Tekstür analiz insan gözünün ayırt edemeyeceği kadar farklı bilgi içeren görüntü piksel/vokselleri üzerinde kantitatif ölçümler yaparak bizlere objektif değerler veren ve gün geçtikçe radyolojide kullanımı yaygınlaşan bir yöntemdir (89,94). Pubmed üzerinden 'texture analysis' anahtar kelimesi ile gerçekleştirilen aramada büyük kısmı son yıllarda olmak üzere toplam 17 149 makaleye ulaşılmıştır (Grafik 4). Grafiğin eğimine bakarak TA' nın ilerleyen yıllarda radyoloji alanındaki günlük uygulamalara daha fazla dahil olmasını beklemekteyiz.

Grafik 4: Pubmed üzerinden ‘texture analysis’ anahtar kelimesi ile gerçekleştirilen aramada saptanan çalışma sayılarının yıllara göre dağılımı



Çalışmamızda TARE tedavisi uygulanan HSK lezyonlarına ait işlem öncesinde elde olunmuş görüntüler üzerinde TA gerçekleştirilmiştir. Lezyonlar tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. YY ve YV grupları arasında birinci dereceden TA verisi olan kurtosis ve excess kurtosis ile daha üst dereceden TA verileri olan GLCM (Energy, contrast, correlation, entropy-log10, entropy-log2 ve dissimilarity), GLRLM (LRLGE, LRHGE, GLNU ve RLNU), NGLDM (Coarseness, contrast ve busyness) ve GLZLM (LZLGE, LZHGE, GLNU ve ZLNU) değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Literatürde TA genel olarak benign-malign lezyon ayrımında, lezyon agresifliğini göstermekte, prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde ve tedavi yanıtının tahmin edilmesinde kullanılmıştır (97,99–103). Literatürde lezyon inhomojenitesi, artmış anjiyogenez, hücre dışı matriks içeriği değişikliklerinin lezyonda artan agresiflik ile ilişkili olduğu görülmektedir (104–106). Çalışmamızın sonuçları bu anlamda literatür verileri ile paralellik göstermektedir.

Lezyonların tedavi yanıtını predikte edebilmek için anlamlı farklılık gösteren parametrelere ROC analizi gerçekleştirilmiş ve AUC değeri en yüksek olan beş parametre için duyarlılık ve özgüllük oranları belirtilerek, ayırmada kullanılabilecek eşik değerler elde edilmiştir. Bu eşik değerlerin, daha geniş serilerde elde edilecek datalar sayesinde daha yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip hale gelerek, klinik pratikte hekim açısından faydalı olmasını beklemekteyiz.

Regresyon analizleri ile YY ve YV gruplarını işlemten önce predikte etmekte kullanılabilecek, TA veri setimiz ile en yüksek duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD oranlarını veren, dört parametreden oluşan bir model oluşturduk. Bu modelin duyarlılığı %85,9, özgüllüğü %75, PPV değeri %88,7 ve NPD değeri %70 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçların işlem öncesi dönemde lezyonun yanıtının ne olacağını tahmin etmek açısından umut verici olduğunu düşünmekteyiz.

HSK tanısı alan hasta sayısı ve HSK hastalarında TARE uygulama endikasyonları gün geçtikçe artmaktadır. Bu hastaların TARE'ye ne yanıt vereceklerini önceden net olarak bilmek henüz mümkün değildir. Tedavi yanıtının tam olarak ortaya çıkması için işlemten sonra üç ila altı aylık bir süre geçmesi gerekmektedir. Bu çalışmada oluşturulan model ile, HSK tanılı hastalar içerisinde TARE tedavisinden fayda görecektik olanları önceden bilmek mümkün olacaktır. Bu sayede hasta ve hekim açısından zor bir süreç olan, cerrahi tedavilerin uygulanamadığı HSK'lı hastalardaki tedavi yöntemi seçiminin daha kolay hale geleceğini düşünmekteyiz. Öte yandan bu model sayesinde TARE tedavisinden fayda görmeyeceğini düşündüğümüz hastaların, tedavi yanıtını görmek için en az üç ila altı ay kadar bekleyerek zaman kaybetmesini engellemek ve hastaları daha erken dönemde TARE dışı diğer tedavi seçeneklerine yönlendirmek mümkün olacaktır.

HSK tanılı hastalarda TARE yanıtını işlem öncesinde predikte etmek üzerine yapılmış bir çalışma henüz literatürde mevcut değildir. İlk çalışma olması yönüyle araştırmamızın sunduğu bilgilerin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde diğer karaciğer lezyonları üzerinde, TA ile tedavi yanıtını öngörebilmek amacıyla gerçekleştirilmiş birkaç adet çalışma mevcuttur.

Park ve ark. tarafından HSK tanısı ile TAKE tedavisi uygulanan hastaların tedavi yanıtını predikte etmek amacıyla 132 lezyon üzerinde, GLCM değerlerinin ayırmadaki önemi vurgulanmıştır (107). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GLCM değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Lubner ve ark. tarafından gerçekleştirilen kolorektal kanserlerin karaciğerdeki metastazlarına ait bir çalışmada TA ile tümör evresi arasına bir korelasyon göstermiştir (108). Bu çalışmada iki boyutlu ve üç boyutlu ölçümler gerçekleştirilmiş ve iki boyutlu ölçümlerin yeterli olduğu vurgulanmıştır.

HSK üzerinde 2019 yılında Oh ve ark. tarafından, cerrahi tedavi uygulanan 81 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada pre-operatif BT görüntüleri üzerinde yapılan TA ile tümör evresi ve hastalıksız sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (109). Çalışmada histogram, entropi, skewness ve kurtosis değerlerinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Yine HSK hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada Sorafenib tedavisi öncesinde gerçekleştirilen TA değerleri ile hastalıksız sağkalım ve total sağkalım süreleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (110). Bu çalışmada ortalama gri seviye yoğunluğu ve skewness değerleri anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada yalnızca ileri evre HSK hastaları değerlendirilmiştir.

Mosconi ve ark. tarafından 2020 yılında yapılan kolanjiyoselüler karsinom tanılı 55 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada ise TARE tedavisine verilen yanıtı işlem öncesinde tahmin etmek için TA kullanılmıştır (103). Histogram değerleri, kurtosis, GLCM contrast, GLCM dissimilarity, GLCM homogeneity ve GLCM correlation değerlerinin anlamlı olduğu belirtilmiş ve çalışmada arteriyel faz görüntüler üzerinde yapılan TA'nın TARE için ideal hastaları belirlemekte faydalı olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamız birtakım kısıtlılıklara sahiptir. Retrospektif olarak nispeten küçük bir hasta grubuyla çalışma gerçekleştirilmiştir. Geniş hasta serileri üzerinde prospektif gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmada farklı iki cihazda elde olunmuş BT anjiyografi görüntüleri üzerinde analiz yapılmıştır. Bu durum TA öncesinde görüntü optimizasyonu yapılarak aşılmaya çalışılmıştır. TA ölçümleri, lezyonun aksiyel kesitte en geniş çapta görüldüğü kesit üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her ne kadar volümetrik analizin 2D analizden daha fazla bilgi içerdiği bilinse de, literatürde 2D görüntüler üzerinde gerçekleştirilen TA'nın volümetrik TA'ya benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir

(106). Çalışmadaki bir diğer kısıtlılığımız ise yanıt değerlendirmeyi 17 yıl tecrübeli, TA ölçümlerini ise beş yıl tecrübeli birer hekimin gerçekleştirmesidir. Yanıt değerlendiren hekimin anonimize BT ve MRG görüntülerine bakması, TA ölçüm işleminin ise tedavi yanıtı bilgisinden kör olarak gerçekleştirilmesiyle bu durum aşılmaya çalışılmıştır. Son olarak işlem öncesindeki BT görüntülerinden yalnızca arteriyel faz görüntülerinin değerlendirilmesi nispeten bir kısıtlılık olarak sayılabilir ancak HSK'nın kanlanma özellikleri ve transarteriyel olarak RE işleminin gerçekleştirilmesi sebebiyle bu karar çalışmanın planlanması aşamasında alınmıştır. Literatürdeki örnek çalışmalar da genel olarak arteriyel faz görüntüler üzerinden gerçekleştirilmiştir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda HSK tanılı hastalarda uygulanan TARE tedavisine verilen yanıtın TA sayesinde işlem öncesinde predikte edilebileceği gösterilmiştir. YY ve YV gruplarının ayrımında faydalı TA parametreleri ortaya konulmuştur. Bu parametrelere ait eşik değerler saptanmıştır. Tedavi yanıtını predikte etmekte kullanılabilecek, TA parametrelerine dayalı bir model oluşturulmuştur.

TA gelişen teknolojiler ve yapay zeka uygulamaları sayesinde radyoloji alanında giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. Buradaki en önemli ihtiyaç güvenilir ve yüksek miktardaki veridir. Bu nedenle, daha geniş hasta serilerine, standardize görüntülere, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların gerçekleştirilmesiyle, ilerleyen zaman içerisinde TA'nın günlük pratiğimize daha fazla entegre olmasını beklemekteyiz.

7. **KAYNAKLAR**

1. Asia S, Asia S, Hdi H. Source: Globocan 2020. 2020;419:4–5.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–76.
3. Gomes M, Priolli D, Tralhao J, Botelho M. En_V59N5a17. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):514–24.
4. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365:1118–27.
5. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepatic Med Evid Res*. 2012;4:19.
6. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary Liver Cancer in Japan* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 1992 [cited 2021 Jan 4]. p. 3–15. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-68177-9_1
7. Liver cancer incidence statistics | Cancer Research UK [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/liver-cancer/incidence>
8. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1485–91.
9. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 4];142(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537432/>
10. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W

et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute
SEER Cancer Statistics Review 1975-2007 National Cancer Institute.
Cancer. 2010;1975–2007.

11. Ulusoylar N. Hepatosellüler karsinom'da tedavi maliyeti ve tedavi yöntemlerinin sağkalım üzerine etkisi. Vol. 151, Başkent Üniversitesi. 2015.
12. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin [Internet]. 2015 Mar [cited 2021 Jan 4];65(2):87–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651787/>
13. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2016 Apr 14 [cited 2021 Jan 4];2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158749/>
14. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis [Internet]. 2010 [cited 2021 Jan 4];42(SUPPL. 3):S206–14. Available from: [/pmc/articles/PMC3392755/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563647/)
15. Viral hepatitis B and hepatocellular carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21563647/>
16. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in turkey. Dig Dis Sci [Internet]. 2001 [cited 2021 Jan 4];46(5):1022–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11341644/>
17. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: Outcome of multicenter study. Jpn J Clin Oncol [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Jan 4];38(10):683–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753360/>

18. Guerrieri F, Belloni L, Pediconi N, Levrero M. Molecular mechanisms of HBV-associated hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 4];33(2):147–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23749671/>
19. Mínguez B, Tovar V, Chiang D, Villanueva A, Llovet JM. Pathogenesis of hepatocellular carcinoma and molecular therapies [Internet]. Vol. 25, *Current Opinion in Gastroenterology*. *Curr Opin Gastroenterol*; 2009 [cited 2021 Jan 4]. p. 186–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19387255/>
20. Moeini A, Cornellà H, Villanueva A. Emerging Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 4];1(2):83–93. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/342405>
21. Sung WK, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 44, *Nature Genetics*. *Nat Genet*; 2012 [cited 2021 Jan 4]. p. 765–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22634754/>
22. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: Adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. 1991 [cited 2021 Jan 4];22(2):172–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1848205/>
23. Tan K. Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavisi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2010;14(3):145–8.
24. Bralet MP, Pichard V, Ferry N. Demonstration of direct lineage between hepatocytes and hepatocellular carcinoma in diethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology*. 2002;36(3):623–30.

25. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, Llovet JM. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 144, Gastroenterology. W.B. Saunders; 2013 [cited 2021 Jan 5]. p. 512–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313965/>
26. Kondo F, Wada K, Nagato Y, Nakajima T, Kondo Y, Hirooka N, et al. Biopsy diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma based on new morphologic criteria. Hepatology [Internet]. 1989 [cited 2021 Jan 5];9(5):751–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2540084/>
27. Anis M, Irshad A. Imaging of Hepatocellular Carcinoma: Practical Guide to Differential Diagnosis [Internet]. Vol. 15, Clinics in Liver Disease. Clin Liver Dis; 2011 [cited 2021 Jan 5]. p. 335–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689617/>
28. Obuz F. Hepatosellüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. Türk Radyoloji Semin. 2016;3(3):437–60.
29. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2021 Jan 5];69(1):182–236. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818302150>
30. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update [Internet]. Vol. 53, Hepatology. Hepatology; 2011 [cited 2021 Jan 5]. p. 1020–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/>
31. CT/MRI LI-RADS v2018 | American College of Radiology [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>
32. Sevim S, Dicle O, Gezer NS, Barış MM, Altay C, Akın IB. How high is the

- inter-observer reproducibility in the LIRADS reporting system? Polish J Radiol [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 6];84:e464–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969967/>
33. Diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887647/>
 34. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies [Internet]. Vol. 44, Journal of Hepatology. J Hepatol; 2006 [cited 2021 Jan 5]. p. 217–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298014/>
 35. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxí A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jan 5];51(4):1274–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20112254/>
 36. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. Cancer [Internet]. 1985 [cited 2021 Jan 5];56(4):918–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2990661/>
 37. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2021 Jan 5];31(1):133–41. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827899801731/fulltext>
 38. Manghisi G, Elba S, Mossa A, Giorgio A, Aloisio V, Perrotta A, et al. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. Hepatology [Internet]. 1998 [cited 2021 Jan 5];28(3):751–5. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731568/>

39. Llovet J, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis* [Internet]. 1999 Mar 17 [cited 2021 Jan 5];19(03):329–38. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1007122>
40. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 100, *Journal of the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst*; 2008 [cited 2021 Jan 5]. p. 698–711. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477802/>
41. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: A comparison of the biomarker-combined Japan integrated staging score, the conventional Japan integrated staging score and the BALAD score. In: *Oncology* [Internet]. *Oncology*; 2008 [cited 2021 Jan 5]. p. 83–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092276/>
42. Division JB, Faculty S, September M. A Phase II Trial Assessing the Safety and Efficacy of Sorafenib in Combination with Yttrium 90 Radioembolization in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma . 2014.
43. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* [Internet]. 1996 [cited 2021 Jan 6];77(11):2217–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635087/>
44. Seçenekleri LT, Çınar C. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde. 2020;45–50.
45. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, Van Den Hoven AF, Prince JF, De Jong HWAM, et al. 90Y hepatic radioembolization: An update on

- current practice and recent developments. J Nucl Med [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2021 Jan 6];56(7):1079–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25952741/>
46. BREEDIS C, YOUNG G. The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol [Internet]. 1954 [cited 2021 Jan 6];30(5):969–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1942491/>
47. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors [Internet]. Vol. 5, Journal of Gastrointestinal Oncology. Pioneer Bioscience Publishing; 2014 [cited 2021 Jan 6]. p. 178–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24982766/>
48. Sirtex - About SIR-Spheres microspheres [Internet]. [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://www.sirtex.com/eu/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/>
49. Hilgard P, Hamami M, Fouly A El, Scherag A, Müller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. Hepatology [Internet]. 2010 Nov [cited 2021 Jan 6];52(5):1741–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21038413/>
50. Mouli S, Memon K, Baker T, Benson AB, Mulcahy MF, Gupta R, et al. Yttrium-90 radioembolization for intrahepatic cholangiocarcinoma: Safety, response, and survival analysis. J Vasc Interv Radiol [Internet]. 2013 Aug [cited 2021 Jan 6];24(8):1227–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602420/>
51. Kennedy AS, Ball D, Cohen SJ, Cohn M, Coldwell DM, Drooz A, et al. Multicenter evaluation of the safety and efficacy of radioembolization in patients with unresectable colorectal liver metastases selected as candidates for 90Y resin microspheres. J Gastrointest Oncol [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 6];6(2):134–42. Available from: [/pmc/articles/PMC4311082/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4311082/?report=abstract)

52. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJA, Techasith T, Banerjee A, Sze DY, et al. The efficacy of hepatic 90Y resin radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors: A meta-analysis. J Nucl Med [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jan 6];55(9):1404–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25012459/>
53. The use of radiating microspheres in the treatment of experimental and human malignancy - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14455985/>
54. Intra-arterial radioisotopes to treat cancer - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13707649/>
55. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: An international working group report [Internet]. Vol. 34, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. 2011 [cited 2021 Jan 6]. p. 337–41. Available from: <http://journals.lww.com/00000421-201106000-00025>
56. Ocak M. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon : Radyofarmasötikler. :75–9.
57. Westcott MA, Coldwell DM, Liu DM, Zikria JF. The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres [Internet]. Vol. 1, Advances in Radiation Oncology. Elsevier Inc; 2016 [cited 2021 Jan 6]. p. 351–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740906/>
58. Arranja AG, Hennink WE, Denkova AG, Hendrikx RWA, Nijssen JFW. Radioactive holmium phosphate microspheres for cancer treatment. Int J Pharm [Internet]. 2018 Sep 5 [cited 2021 Jan 6];548(1):73–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913219/>
59. Gülşen F. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon Uygulama Tekniği : Anjiyografik Değerlendirme.

2020;80–6.

60. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90yttrium microspheres: A state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies - Part 1: Technical and methodologic considerations [Internet]. Vol. 17, Journal of Vascular and Interventional Radiology. J Vasc Interv Radiol; 2006 [cited 2021 Jan 7]. p. 1251–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923973/>
61. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Kulik L, et al. Radioembolization with 90Y Microspheres: Angiographic and Technical Considerations. Cardiovasc Intervent Radiol [Internet]. 2007 Jul 22 [cited 2021 Jan 7];30(4):571–92. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00270-007-9064-z>
62. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A. General selection criteria of patients for radioembolization of liver tumors: An international working group report [Internet]. Vol. 34, American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials. Am J Clin Oncol; 2011 [cited 2021 Jan 6]. p. 337–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921882/>
63. Das A, Riaz A, Gabr A, Ali R, Mora R, Al Asadi A, et al. Safety and efficacy of radioembolization with glass microspheres in hepatocellular carcinoma patients with elevated lung shunt fraction: analysis of a 103-patient cohort. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Jan 7];47(4):807–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31502015/>
64. Alan N. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon Uygulama Tekniği: Nükleer Tıp Görüntüleme. 2020;87–94.
65. Toklu T, Alan Selçuk N, Kabasakal L. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon Uygulama Tekniği: Dozimetri (Doz-Cevap İlişkisi). Türkiye Klin. 2020;1:95–9.

66. Mahnken AH, Spreafico C, Maleux G, Helmberger T, Jakobs TF. Standards of practice in transarterial radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Jan 7];36(3):613–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23511991/>
67. Prince JF, Van Rooij R, Bol GH, De Jong HWAM, Van Den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Safety of a scout dose preceding hepatic radioembolization with ¹⁶⁶Ho microspheres. *J Nucl Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Jan 7];56(6):817–23. Available from: <http://jnm.snmjournals.org>
68. 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* [Internet]. 1997 Mar [cited 2021 Jan 7];24(3):293–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9143467/>
69. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: A new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Jan 7];40(7):1057–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613103/>
70. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on ^{99m}Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres: Preliminary results. *J Nucl Med* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Jan 7];53(2):255–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302962/>
71. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. In: *Gastroenterology* [Internet]. W.B. Saunders; 2004 [cited 2021 Jan 7].

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15508085/>

72. Leung TWT, Lau WY, Ho SKW, Ward SC, Chow JHS, Chan MSY, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ⁹⁰Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 1995 Nov 1 [cited 2021 Jan 7];33(4):919–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7591903/>
73. Murthy R, Brown DB, Salem R, Meranze SG, Coldwell DM, Krishnan S, et al. Gastrointestinal Complications Associated with Hepatic Arterial Yttrium-90 Microsphere Therapy{A figure is presented}. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Jan 7];18(4):553–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17446547/>
74. Demirelli S. METASTATİK KARACİĞER KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖR YANITI VE SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI. 2013.
75. Böge M. Karaciğerin Primer ve Sekonder Tümörlerinde Löko-Rejyonel Tedavi Sonrası Radyolojik Takip. 2020;112–8.
76. Semaan S, Makkar J, Lewis S, Chatterji M, Kim E, Taouli B. Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After ⁹⁰Y Radioembolization. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Jan 7];209(5):W263–76. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.17.17993>
77. Kallini JR, Miller FH, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Hepatic imaging following intra-arterial embolotherapy [Internet]. Vol. 41, *Abdominal Radiology*. Springer New York LLC; 2016 [cited 2021 Jan 7]. p. 600–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-016-0639-5>
78. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* [Internet]. 1981 [cited 2021 Jan 7];47(1):207–

14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7459811/>
79. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan [cited 2021 Jan 7];45(2):228–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774/>
80. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the barcelona-2000 EASL conference. In: *Journal of Hepatology* [Internet]. *J Hepatol*; 2001 [cited 2021 Jan 7]. p. 421–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592607/>
81. Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [Internet]. Vol. 30, *Seminars in Liver Disease*. *Semin Liver Dis*; 2010 [cited 2021 Jan 7]. p. 52–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175033/>
82. Faivre S, Zappa M, Vilgrain V, Boucher E, Douillard JY, Lim HY, et al. Changes in tumor density in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sunitinib. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2021 Jan 7];17(13):4504–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21531821/>
83. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp M V. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging [Internet]. Vol. 17, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. *J Magn Reson Imaging*; 2003 [cited 2021 Jan 7]. p. 509–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720260/>
84. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, Pizzi G, Lewandowski RJ, Ryu RK, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: A comprehensive review and pictorial essay. In: *Radiographics* [Internet]. *Radiological Society of North America* ; 2008 [cited 2021 Jan 7]. p. 81–

99. Available from: www.rsna.org/rsnarights.
85. Barabasch A, Kraemer NA, Ciritsis A, Hansen NL, Lierfeld M, Heinzel A, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging versus positron emission tomography/computed tomography for early response assessment of liver metastases to Y90-radioembolization. *Invest Radiol* [Internet]. 2015 Jun 18 [cited 2021 Jan 7];50(6):409–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25763526/>
86. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T, Mazumdar M, Macapinlac HA, Finn RD, et al. Tumor treatment response based on visual and quantitative changes in global tumor glycolysis using PET-FDG imaging. The visual response score and the change in total lesion glycolysis. *Clin Positron Imaging* [Internet]. 1999 [cited 2021 Jan 7];2(3):159–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14516540/>
87. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–77.
88. Macdonald W, Campbell P, Fisher J, Wennerberg A. Variation in surface texture measurements. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 2004 Aug 15 [cited 2021 Jan 9];70B(2):262–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbm.b.30036>
89. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):140–9.
90. Varghese BA, Cen SY, Hwang DH, Duddalwar VA. Radiologists Need to Know. *Ajr*. 2019;(212):1–9.
91. Davatzikos C, Rathore S, Bakas S, Pati S, Bergman M, Kalarot R, et al. Cancer imaging phenomics toolkit: quantitative imaging analytics for precision diagnostics and predictive modeling of clinical outcome. *J Med Imaging*. 2018;5(01):1.
92. Gatenby RA, Grove O, Gillies RJ. Quantitative imaging in cancer evolution

- and ecology [Internet]. Vol. 269, Radiology. Radiology; 2013 [cited 2021 Jan 9]. p. 8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24062559/>
93. Basara Akin I, Ozgul H, Simsek K, Altay C, Secil M, Balci P. Texture Analysis of Ultrasound Images to Differentiate Simple Fibroadenomas From Complex Fibroadenomas and Benign Phyllodes Tumors. J Ultrasound Med [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2020 Sep 3]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329531/>
 94. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani D V., Pickhardt PJ. CT texture analysis: Definitions, applications, biologic correlates, and challenges [Internet]. Vol. 37, Radiographics. Radiological Society of North America Inc.; 2017 [cited 2020 Sep 13]. p. 1483–503. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2017170056>
 95. Selvarajah S, Kodituwakku SR. (PDF) Analysis and Comparison of Texture Features for Content Based Image Retrieval [Internet]. [cited 2021 Jan 9]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/261288301_Analysis_and_Comparison_of_Texture_Features_for_Content_Based_Image_Retrieval
 96. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuze S, Goya-Outi J, Robert C, et al. Lifex: A freeware for radiomic feature calculation in multimodality imaging to accelerate advances in the characterization of tumor heterogeneity. Cancer Res. 2018;78(16):4786–9.
 97. Shi Z, Deng J, She Y, Zhang L, Ren Y, Sun W, et al. Quantitative features can predict further growth of persistent pure ground-glass nodule. Quant Imaging Med Surg. 2019;9(2):283–91.
 98. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. N Engl J Med [Internet]. 1996 Mar 14 [cited 2021 Jan 17];334(11):693–700. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594428/>

99. Crombé A, Le Loarer F, Sitbon M, Italiano A, Stoeckle E, Buy X, et al. Can radiomics improve the prediction of metastatic relapse of myxoid/round cell liposarcomas? *Eur Radiol.* 2020;30(5):2413–24.
100. Zhang Y, Chen C, Cheng Y, Cheng D, Zhao F, Xu J. MRI-Based Texture Features as Potential Prognostic Biomarkers in Anaplastic Astrocytoma Patients Undergoing Surgical Treatment. *Contrast Media Mol Imaging.* 2020;2020.
101. Reinert CP, Krieg EM, Bösmüller H, Horger M. Mid-term response assessment in multiple myeloma using a texture analysis approach on dual energy-CT-derived bone marrow images — A proof of principle study. *Eur J Radiol.* 2020;131(April).
102. Zeng Q, Zheng KI, Chen J, Jiang Z, Tian T, Wang X, et al. Radiomics-based model for accurately distinguishing between severe acute respiratory syndrome associated coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza A infected pneumonia. *MedComm.* 2020;(June):1–9.
103. Mosconi C, Cucchetti A, Bruno A, Cappelli A, Bargellini I, De Benedittis C, et al. Radiomics of cholangiocarcinoma on pretreatment CT can identify patients who would best respond to radioembolisation. *Eur Radiol [Internet].* 2020 Aug 1 [cited 2020 Sep 22];30(8):4534–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227266/>
104. Xiao N, Qiang Y, Zia MB, Wang S, Lian J. Ensemble classification for predicting the malignancy level of pulmonary nodules on chest computed tomography images. *Oncol Lett.* 2020;20(1):401–8.
105. HU X, WEICHUAN YE, LI Z, CHEN C, SHIMIAO CHENG, LV X, et al. Non- - invasive evaluation for benign and malignant subcentimeter pulmonary ground- - glass nodules (≤ 1 cm) based on CT texture analysis. *BJR.* 2020;93(June).

106. Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, Goh V. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: Can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? *Eur J Radiol* [Internet]. 2013;82(2):342–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.10.023>
107. Park HJ, Kim JH, Choi SY, Lee ES, Park SJ, Byun JY, et al. Prediction of therapeutic response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization based on pretherapeutic dynamic CT and textural findings. *Am J Roentgenol*. 2017;209(4):W211–20.
108. Lubner MG, Stabo N, Lubner SJ, del Rio AM, Song C, Halberg RB, et al. CT textural analysis of hepatic metastatic colorectal cancer: pre-treatment tumor heterogeneity correlates with pathology and clinical outcomes. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2331–7.
109. Oh J, Lee JM, Park J, Joo I, Yoon JH, Lee DH, et al. Hepatocellular carcinoma: Texture analysis of preoperative computed tomography images can provide markers of tumor grade and disease-free survival. *Korean J Radiol*. 2019;20(4):569–79.
110. Mulé S, Thieffin G, Costentin C, Durot C, Rahmouni A, Luciani A, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: Pretreatment contrast-enhanced CT texture parameters as predictive biomarkers of survival in patients treated with sorafenib. *Radiology*. 2018;288(2):445–55.