



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI



**İNTRAHEPATİK TRANSARTERYEL Y-90 MİKROKÜRE RADYOEMBOİLİZASYON
TEDAVİSİ YAPILAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ TC-99M MAA SPECT/BT
GÖRÜNTÜLEME İLE ELDE EDİLEN DOZİMETRİ SONUÇLARININ TEDAVİ SONRASI
PET/BT VEYA PET/MR VE SPECT/BT GÖRÜNTÜLERİ İLE ELDE EDİLENLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

NÜKLEER TIP UZMANLIK TEZİ

Dr. BURAK İNCE

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. KERİM SÖNMEZOĞLU

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

İNTRAHEPATİK TRANSARTERYEL Y-90 MİKROKÜRE RADYOEMBOLİZASYON
TEDAVİSİ YAPILAN HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ TC-99M MAA SPECT/BT
GÖRÜNTÜLEME İLE ELDE EDİLEN DOZİMETRİ SONUÇLARININ TEDAVİ SONRASI
PET/BT VEYA PET/MR VE SPECT/BT GÖRÜNTÜLERİ İLE ELDE EDİLENLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI

NÜKLEER TIP UZMANLIK TEZİ
Dr. BURAK İNCE

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KERİM SÖNMEZOĞLU
İSTANBUL – 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi birikimi, tecrübesi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Kerim Sönmezoğlu'na;

Asistanlık eğitim sürecinde bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Prof. Dr. Haluk Burçak Sayman, Prof. Dr. Sait Sağer, Prof. Dr. Levent Kabasakal, Prof. Dr. Mustafa Demir, Doç. Dr. Lebriz Uslu Beşli, Doç. Dr. Sertaç Asa ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Erdem Şahin'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dozimetri konusundaki deneyim ve bilgisiyle bana destek olan Öğr. Gör. Nami Yeyin'e, tüm bu süreçte yardımlarını esirgemeyen anabilim dalı sekreterimiz Fadime Aldemir'e, asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan, birlikte çalıştığım asistan meslektaşlarıma, Radyofarmasi ve Fizik bölümündeki arkadaşlarıma, bölümümüzde görevli tüm teknisyen, hemşire ve yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık dönemimde yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen ve bana adeta kardeş olan değerli dostlarım Dr. Aysel Namazova ve Dr. Nigar Aliyeva'ya içtenlikle teşekkür ediyorum.

İstatistik konusunda bilgisi ve yardımıyla katkı sağlayan, her zaman yanımda olan ağabeyim Doç. Dr. Buğra İNCE'ye,

Her daim yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen annem Ayşe İNCE ve babam Mehmet İNCE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak İNCE

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
ETİK KURUL ONAYI.....	IV
ÖZET (TÜRKÇE).....	V
ÖZET(İNGİLİZCE).....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Primer Karaciğer Kanseri.....	3
2.2. Metastatik Karaciğer Kanseri.....	3
2.3. İntrahepatik Transarteriyel Radyoembolizasyon Tedavisi(TARE).....	4
2.4. TARE'nin Tarihsel Gelişim Süreci.....	4
2.5. TARE'de Kullanılan Radyonüklit İşaretli Mikroküreler.....	5
2.5.1. İyot-131 Lipiodol.....	5
2.5.2. İtriyum-90 Mikroküreler.....	5
2.5.2.1. Y-90 Reçine Mikroküreler.....	6
2.5.2.2. Y-90 Cam Mikroküreler.....	6
2.5.3. Holmiyum-166 Mikroküreler.....	6
2.6. TARE'nin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	7
2.7. TARE Öncesi Klinik-Laboratuvar Değerlendirme ve Tanısal Görüntülemeler.....	7
2.8. TARE Öncesi Simülasyon Anjiyografisi ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi.....	8
2.8.1. Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	8
2.8.2. Simülasyon Anjiyografisi.....	9
2.8.3. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi.....	10
2.8.3.1. Tc-99m MAA.....	10
2.8.3.2. Ho-166 ve Y-90 Mikroküre ile Yapılan Keşif Dozları.....	12

2.8.4. Akciğer Şantı Hesaplaması.....	12
2.9. Tedavi Öncesi Dozimetri.....	13
2.9.1. Tümör Yüküne Göre Doz Hesaplama.....	13
2.9.2. Vücut Yüzey Alanına Göre Dozimetri.....	13
2.9.3. Tek Kompartmanlı Medikal İnternal Radyasyon Dozimetri (MIRD) Yöntemi.....	14
2.9.4. Multi-kompartman MIRD veya Partisyon Modeli.....	14
2.9.5. Voksel Tabanlı Dozimetri.....	15
2.10. Tedavi Planlamada Klinik Yaklaşımlar ve Doz Kararları.....	16
2.11. Tedavi Uygulaması.....	19
2.12. Tedavi Görüntülemesi.....	19
2.13. Tedavi Sonrası Dozimetri.....	20
2.14. Tedavi Yanıt Değerlendirilmesi.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hastalar.....	21
3.2. Görüntüleme Süreçleri ve Protokolleri.....	21
3.2.1. Tedavi Öncesi Tc-99m MAA Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi.....	21
3.2.2. Tedavi Sonrası Y-90 SPECT/BT ve Y-90 PET Görüntülemeleri.....	22
3.3. Akciğer Şant Oranı ve Dozimetri Hesaplamaları.....	23
3.4. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Genel Popülasyon Bilgileri ve Ana Dozimetrik Veriler.....	27
4.2. Üç Görüntülemeyle Elde Edilen Dozimetri Verilerinin Karşılaştırılması.....	28
4.3. Görüntüleme Yöntemleri Arasındaki Tümörlere Ait Voksel Tabanlı Dozimetri Sonuçlarının Karşılaştırması.....	31
5. TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42
8. ÖZGEÇMİŞ.....	53
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	55

SİMGE VE KISALTMALAR

TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon

Y-90: İtiryum-90

Ho-166: Holmiyum-166

I-131: İyot-131

Tc-99m MAA: Teknesyon-99m
Makroagregat Albümin

HPS: Hepatik Perfüzyon Sintigrafisi

SPECT/BT: Tek foton emisyonlu bilgisayar
tomografisi/Bilgisayarlı tomografi

PET/BT: Pozitron emisyon
tomografisi/Bilgisayarlı tomografi

PET/MR: Pozitron emisyon
tomografisi/Manyetik rezonans

TOF: Uçuş zamanı

HCC: Hepatosellüler karsinom

NET: Nöroendokrin tümör

BCLC: Barcelona Liver Clinic Cancer

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

ECOG: Eastern Cooperative Oncology
Cancer Group

F-18: Flor 18

Ga-68: Galyum 68

Lu-177: Lutesyum-177

LSF: Akciğer şant fraksiyonu

BSA: Vücut yüzey alanı

MIRD: Medikal İnternal Radyasyon Dozu

TNR: Tümör-normal doku oranı

DVH: Doz Hacim Histogramı

EUD: Eşdeğer Uniform Doz

BED: Biyolojik Etkili Doz

HI: Homojenite indeksi

LDM: Yerel Birikim Metodu

TÖ-MAA-DOZ: Tedavi öncesi Tc-99m MAA
dozimetrisi

TS-PET-DOZ: Tedavi sonrası Y-90 PET
dozimetrisi

TS-SPECT-DOZ: Tedavi sonrası Y-90 SPECT
dozimetrisi

TD_{ort}: Tümör dozu ortalaması

TD_{mean}: Mean tumor dose

PD_{ort}: Perfüze alan doz ortalaması

PNDD_{ort}: Perfüze alan normal doku
ortalama dozu

PNTD_{mean}: Perfused normal tissue dose

TKNDD_{ort}: Tüm karaciğerin normal doku
dozu ortalaması

WLNTD_{mean}: Whole liver normal tissue
dose

GBq: Gigabecquerel

Gy: Gray

D_{Hacim}: %n hacmin aldığı minimum doz

LoA: Limits of agreement(anlaşma sınırları)

ICC: Intraclass correlation coefficient(sınıf
içi korelasyon katsayısı)

ICC_{agreement}: Mutlak uyum ICC modeli

IRQ: İnterkuartil aralık

VOI: İlgi hacmi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Couinaud'un segmental anatomi modeli.....	9
Şekil 2. Dozimetri örneği (Füzyon görüntüleri üstte, segmentasyon görüntüleri altta).....	23
Şekil 3. Multi-kompartman dozimetri sonuç sayfası örneği (Cam mikroküre uygulanmış bir hastaya ait).....	25
Şekil 4. Voksel tabanlı dozimetri örneği (Doz-hacim histogramı solda, izokontür çizgileri sağda)	25
Şekil 5. TÖ MAA & TX SPECT TD _{ort} Bland-Altman Grafiği.....	29
a. TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ TD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
b. TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ PNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
c. TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ TKNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
d. TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ TD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
e. TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ PNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
f. TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ TKNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
g. TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ TD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
h. TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ PNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
i. TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ TKNDD _{ort} Bland-Altman Grafiği	
Şekil 6. Tümörlere ait HI (homojenite indeksi) değerlerinin cam ve reçine mikroküre grupları arasındaki Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması(soldan sağa sırasıyla; TÖ-MAA-DOZ, TS-SPECT-DOZ ve TS-PET-DOZ)	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. TARE’de kullanılan radyonüklit mikrokürelerin fiziksel özellikleri.....	6
Tablo 2. Tc-99m MAA ile tedavi amaçlı kullanılan bazı radyonüklit mikrokürelerin özellikleri.....	11
Tablo 3. Y-90 cam ve reçine mikroküreler için önerilen bazı doz eşik değerleri.....	18
Tablo 4. Hasta özellikleri.....	27
Tablo 5. Yönteme göre TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin gray(Gy) cinsinden ortalama ve standart sapmaları.....	28
Tablo 6. Mikroküre tipine göre TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin gray(Gy) cinsinden ortalama ve standart sapmaları.....	28
Tablo 7. TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Bland-Altman Grafiklerin özeti.....	28
Tablo 8. Tüm hastaların ve alt grupların dozimetristerinde ölçülen TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ dozlarının uyumunu araştıran sınıf içi korelasyon katsayıları($ICC_{agreement}$)	30
Tablo 9. Tüm hastaların üç görüntülemeyle ölçülen D2, D5, D50, D70, D95 ve D98 tümör dozlarının(D_{Hacim}) ortalama ve standart sapmaları.....	31
Tablo 10. Tüm hastaların Tc-99m MAA, Y-90 SPECT ve Y-90 PET vokal dozimetristerinde ölçülen tümör D_{Hacim} dozlarının uyumunu gösteren sınıf içi korelasyon katsayıları($ICC_{agreement}$).....	31
Tablo 11. Tüm hastaların üç görüntüleme yöntemiyle ölçülen tümörlere ait HI(homojenite indeksi) değerleri ile karşılaştırmaları.....	32
Tablo 12. Literatürdeki farklı çalışmaların Bland-Altman analiz sonuçlarının özeti.....	33

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 14.06.2024-1015077



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01-1015077
Konu : Uzm.Öğr.Dr.Burak İNCE etik kurul
kararı

14.06.2024

NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 07.03.2024 - 936253 tarih ve sayılı yazınıza istinaden;

Nükleer Tıp Anabilim Dalında görevli Prof.Dr.Kerim Sönmezoğlu danışmanlığında ve Uzm.Öğr.Dr.Burak İNCE yürütücülüğünde yapılması planlanan "İntrahepatik Transarteriyel Y-90 Mikroküre Radyoembolizasyon Tedavisi Yapılan Hastalarda Tedavi Öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT Görüntüleme İle Elde Edilen Dozimetri Sonuçlarının Tedavi Sonrası PET/BT veya PET/MR ve SPECT/BT Görüntüleri İle Elde Edilenlerle Karşılaştırılması" başlıklı tez çalışması 11.06.2024 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 adet karar fiziki olarak teslim edilecektir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSCSTK5DC2

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-ebys>

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul

Telefon:0212 404 03 00 Faks:0212 404 07 01

Web:<https://www.iuc.edu.tr>

Kep Adresi:iuc@ihs01.kep.tr

Bilgi için: Birgül UÇAR

Dahili: 12132



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrak doğrulaması <https://turkiye.gov.tr/ebd7eK=5374&E=BSFSTK5KMZ&S=1015077> adresinden yapılabilir.

ÖZET

İntrahepatik Transarteriyel Y-90 Mikroküre Radyoembolizasyon Tedavisi Yapılan Hastalarda Tedavi Öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT Görüntüleme ile Elde Edilen Dozimetri Sonuçlarının Tedavi Sonrası PET/BT veya PET/MR ve SPECT/BT Görüntüleri ile Elde Edilenlerle Karşılaştırılması

Amaçlar: Bu çalışma TARE tedavisi öncesi simülasyon amaçlı yapılan Tc-99 MAA ile tedavi sonrası Y-90 SPECT ve Y-90 PET görüntülerinden elde edilmiş multi-kompartman ve voksel tabanlı dozimetri sonuçlarının birbirleriyle olan uyumunu araştırmıştır.

Gereç ve Yöntem: TARE tedavisi almış 51 hasta retrospektif olarak incelenmiş olup hastaların Tc-99m MAA SPECT/BT, Y-90 SPECT/BT ve Y-90 PET/BT veya PET/MR görüntüleriyle dozimetrik analizler yapılmıştır. Üç görüntülemeyle elde edilen multi-kompartman dozimetri parametreleri olan ortalama tümör dozu (TD_{ort}), perfüze normal doku dozu ($PDNN_{ort}$) ve tüm karaciğer normal doku dozları ($TKNDD_{ort}$) ile voksel tabanlı dozimetri parametreleri olan tümörlere ait $D_{Hacim}(\%n \text{ hacmin aldığı minimum doz})$ ve homojenite indeksi (HI) değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Bulgular: Multi-kompartman dozimetride TD_{ort} ölçümleri açısından Tc-99m MAA ve Y-90 PET arasındaki uyum iyi düzeylerde, Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT arasındaki uyum ise orta düzeylerde saptanmıştır. $PDNN_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümleri ise üç görüntüleme arasında da iyi düzeyde uyum göstermiştir. Voksel tabanlı dozimetride ise doz-hacim histogram eğrilerinden elde edilen parametrelere bakıldığında üç görüntüleme arasında en yüksek uyum D50 ve D70 arasında izlenmiştir. Y-90 SPECT ve Y-90 PET ile ölçülen D50 ve D70 dozları arasındaki uyum, TD_{ort} uyumuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tc-99m MAA ve Y-90 PET arasında ise bu değerler, TD_{ort} ile benzer ölçüm uyum performansı göstermiştir. Tümör içerisindeki mikroküre dağılımındaki makroskopik heterojeniteyi yansıtan HI değerine bakıldığında, yöntemler arasında anlamlı fark bulunmuş olup Y-90 PET'te heterojenitenin diğer görüntülemelere göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Cam ve reçine mikroküre grupları arasında ise HI değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Tedavi öncesi Tc-99m MAA ve tedavi sonrası Y-90 SPECT ve PET görüntülemelerden elde edilen multi-kompartman dozimetri hesaplamaları arasında orta-iyi düzeylerde uyum mevcuttur. Tedavi öncesi dozimetrik planlama açısından biyofarmakokinetik olarak ideal özellikler taşımasa da Tc-99m MAA, rutin klinik uygulamalar açısından yeterli bir radyofarmasötiktir. Tedavi sonrası dozimetri hesaplamada Y-90 PET daha başarılı gözükmeyle birlikte, Y-90 SPECT ile elde edilen sonuçlar da klinik etkinlik açısından yeterlidir. Voksel tabanlı dozimetri ile elde D50 ve D70 parametreleri ile HI değerleri de multi-kompartman dozimetrideki ortalama doz yaklaşımına destekleyicidir ve klinik yaklaşıma katkı yapabilecek potansiyel göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: TARE, Y-90 PET/MR, Y-90 SPECT, multi-kompartman dozimetri, voksel tabanlı dozimetri, homojenite indeksi

ABSTRACT

Comparison of Dosimetry Results Obtained from Pre-Treatment Tc-99m MAA SPECT/CT Imaging and Post-Treatment PET/CT or PET/MR and SPECT/CT Imaging in Patients Undergoing Intrahepatic Transarterial Y-90 Microsphere Radioembolization Therapy

Aim: This study aims to investigate the agreement of multi-compartment and voxel-based dosimetry results obtained from Tc-99 MAA performed for simulation purposes before TARE treatment and from Y-90 SPECT and Y-90 PET images after treatment.

Material and Method: 51 patients who received TARE treatment were retrospectively examined and dosimetric analyses were performed with Tc-99m MAA SPECT/CT, Y-90 SPECT/CT, and Y-90 PET/CT or PET/MR images. The relationship between the mean tumor dose (TD_{mean}), perfused normal tissue dose ($PNTD_{mean}$), and whole liver normal tissue doses ($WLNTD_{mean}$) obtained by multi-compartment dosimetry and tumoral D_{Volume} (% minimum dose received by the volume) and homogeneity index (HI) values obtained by voxel-based dosimetry from all three modalities were examined.

Results: In multi-compartment dosimetry, the agreement between Tc-99m MAA and Y-90 PET in terms of TD_{mean} measurements was found to be good, while the agreement between Tc-99m MAA and Y-90 SPECT was moderate. For $PNTD_{mean}$ and $WLNTD_{mean}$ measurements, good agreement was found among the three imaging modalities. In voxel-based dosimetry, when looking at the parameters obtained from dose-volume histogram curves, the highest agreement among the three imaging modalities was observed in the D50 and D70. The agreement between D50 and D70 doses measured with Y-90 SPECT and Y-90 PET was found to be higher than the TD_{mean} agreement. Between Tc-99m MAA and Y-90 PET, these values showed similar measurement agreement performance to TD_{mean} . HI, which reflects the macroscopic heterogeneity of microsphere distribution within the tumor, showed significant differences between the modalities, being more pronounced heterogeneity with Y-90 PET compared to other imaging modalities. No significant difference in HI values was found between glass and resin microsphere groups.

Conclusion: There is moderate to good agreement between multi-compartment dosimetry calculations obtained from pre-treatment Tc-99m MAA and post-treatment Y-90 SPECT and PET imaging. Although Tc-99m MAA does not possess ideal biopharmacokinetic properties for pre-treatment dosimetric planning, it is a sufficient radiopharmaceutical for routine clinical use. While Y-90 PET appears more successful in post-treatment dosimetry calculations, the results obtained with Y-90 SPECT are also sufficient in terms of clinical efficacy. The D50 and D70 parameters and HI values obtained with voxel-based dosimetry support the average dose approach in multi-compartment dosimetry and show potential to contribute to clinical practice.

Keywords: TARE, Y-90 PET/MR, Y-90 SPECT, multi-compartment dosimetry, voxel-based dosimetry, homogeneity index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer kanserleri dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin en sık dördüncü nedeni olarak önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir [1]. Ayrıca, karaciğer en sık metastaz görülen organlardan birisi olup gerek primer gerekse metastatik karaciğer tümörleri genellikle kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile birlikte [2,3]. İntrahepatik transarteriyel İtiryum-90 (Y-90) mikroküre radyoembolizasyon tedavisi (TARE), primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve kullanımı giderek yaygınlaşan etkili bir lokal radyoaktif tedavi yöntemidir [4]. Bu tedavi yöntemi, yüksek enerjili beta partikülleri (β^- , elektron) yayan mikrokürelerin anjiyografi sırasında kateter aracılığıyla hepatik arter içerisine verildikten sonra tümör mikrodolaşımına girerek peritümöral kapillerlerde hapsolup radyasyona bağlı tümörosidal etki göstermesi prensibine dayanmaktadır. Her hasta için karaciğer içerisindeki tümörlerin sayısı, yerleşim yerleri, hepatik arter ile olan ilişkileri ve kanlanma özellikleri farklılıklar gösterebildiği için tedavi öncesinde simülasyon (prova) amaçlı anjiyografi ve bunun eşliğinde intrahepatik Tc-99m MAA enjeksiyonunu takiben hepatik perfüzyon sintigrafisi yapılması işlemin ilk aşamasını oluşturmaktadır. Sintigrafi görüntüleri üzerinden tümör ve tümör dışı sağlıklı karaciğer parankiminden ilgili alan çizimleri ile dozimetri hesaplamaları yapılarak tümörlerin ve sağlıklı karaciğer parankiminin alacağı radyasyon dozu absorpsiyon değerleri öngörülmekte ve böylece etkin bir tedavi için en uygun dozda Y-90 mikroküre miktarına karar verilmeye çalışılmaktadır. Çünkü TARE tedavisinde tümörlerin absorpladığı radyasyon dozları ile tümör yanıtının ve ayrıca sağlıklı karaciğer parankiminin almış olduğu doz ile toksisitenin yakın ilişkili olduğu net olarak bilinmektedir [5–7]. Bu nedenle, tümöral ve sağlıklı karaciğer dokusuna verilen dozların simülasyon dozimetrisinde iyi şekilde belirlenmesi hayati önem taşımaktadır.

Sürecin ikinci kısmı ise radyonüklit tedavi aşaması olup bu amaçla endüstriyel olarak üretilmiş olan cam veya reçine bazlı Y-90 emdirilmiş mikroküreler, simülasyon aşamasında planlanmış olan hepatik arter segmentinden, kateter aynı pozisyon ve açıda iken verilmektedir. Tedavi uygulandıktan sonra mikrokürelerin karaciğer içerisindeki gerçek dağılımlarını tespit etmek ve buna göre tekrar dozimetri hesaplamalarını yapmak amacıyla tedavi sonrası SPECT ve/veya PET görüntülemeleri yapılmaktadır. Ancak hem simülasyon aşamasındaki hem de tedaviden sonraki mikrokürelerin gerçek dağılımının belirlenmesinde çeşitli handikaplar mevcuttur. Bunların başında, simülasyon amacıyla kullanılan Tc-99 MAA radyofarmasötığının, Y-90 mikrokürelere göre farklı büyüklükte ve yapıda olması gelmektedir. Yani, MAA'nın, mikroküre dağılımını ve biyofarmokinetiğini ne kadar doğru temsil edebileceği tartışma konusudur. Fakat günümüz itibarıyla bunu daha iyi yapacak başka bir radyofarmasötik henüz pratik kullanıma girmemiştir. Tedavi sonrası görüntülemelerde de önemli dezavantajlar söz konusudur. Y-90 radyonükliti, tedavi açısından optimal beta emisyonuna sahip olmakla birlikte görüntüleme için son derece suboptimal fiziksel özellikler taşımaktadır. Bozunması esnasında oluşan düşük enerjili sekonder x-ışınları (Bremsstrahlung) ile SPECT görüntülemeye; ayrıca içerdiği çok düşük oranda (her 1 milyon bozunumda 32 pozitron) pozitron emisyonu ile PET görüntülemeye de olanak sağlamakla birlikte görüntü kalitesi açısından oldukça sıkıntılı bir radyonüklittir.

Çalışmamızın amacı; tüm bu handikaplara sahip tedavi öncesi ve sonrası farklı görüntülemelerle elde edilen dozimetrik ölçümlerin birbirleriyle olan uyumlarını araştırmak, tedavi öncesi Tc-99m MAA simülasyon dozimetrisinin öngörü kapasitesini ve başarısını incelemek, güncel uygulamalarda kullanım sıklığı artmaya başlayan vokal tabanlı dozimetri parametrelerinin görüntüleme yöntemleri ve mikroküre türleri arasındaki ilişkilerini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Primer Karaciğer Kanseri

Hepatosellüler karsinom (HCC) hepatositlerden kaynaklanan, sıklıkla siroz zemininde gelişen, ayrıca etyolojisinde hepatit B ve C virüsleri, alkol tüketimi, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin B1, androjenler, metabolik hastalıklar, sigara, obezite ve tip 2 diyabetin de rol oynadığı en yaygın görülen primer karaciğer kanseridir [8]. 2022 yılında güncellenmiş olan BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) kılavuzuna göre, tedavisinde ilk seçenek cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonudur [9]. Bu tedavi seçeneklerine uygun olmayan hastalarda lokal tedavi yöntemleri olan ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) diğer öncelikli seçeneklerdir. Bu tedavilere yanıt alınamayan veya ileri evrelerdeki HCC hastalarında ise immunoterapi (atezolizumab, bevasizumab, vb) ve yeni jenerasyon multi-tirozin kinaz inhibitörlerinden (sorafenib, regorafenib, kabozantinib vb) oluşan sistemik medikal tedaviler önerilmektedir.

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom ikinci sıklıkta görülen primer karaciğer malignitesidir. İntrahepatik safra kanal epitel hücrelerinden köken alır. Risk faktörlerinin bazıları ileri yaş, primer sklerozan kolanjit, kronik ülseratif kolit, Caroli hastalığı, opisthorchis viverrini ve clonorchis sinensis parazitleri, siroz, hepatit C ve alkoldür [8]. Prognozu oldukça kötü olan bu hastalıkta cerrahi tedavi ilk tercih olsa da hastaların önemli kısmı cerrahiye uygun olmamaktadır. Sistemik kemoterapiye ek olarak ablasyon, TAKE ve TARE de uygulanabilmektedir.

2.2. Metastatik Karaciğer Kanseri

Karaciğer, lenf nodlarından sonra en fazla metastaza uğrayan organdır. Karaciğerin metastazları, primer kanserlerinden daha yaygındır. En sık karaciğer metastazlarına sebep olan kanserler kolorektal kanserler, mide kanseri, pankreas kanseri, meme kanseri, nöroendokrin tümörler (NET), prostat kanseri ve üveal melanomlardır [2]. Kolorektal kanserlerin yarıya yakınında karaciğer metastazları gelişmekte olup önemli bir kısmı bu nedenden ötürü hayatını kaybetmektedir [10]. Kolorektal kanser kaynaklı karaciğer metastazlarının tedavisinde, cerrahi rezeksiyon en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir [4]. Bununla birlikte, çeşitli faktörler nedeniyle hastaların büyük bir kısmı bu tedavi için uygun bulunmamaktadır. Bu faktörler arasında metastazların sayısı, büyüklük ve lokalizasyonu, sağlıklı karaciğer dokusunun yetersizliği, eşlik eden hastalıklar ve karaciğer dışı yayılım sayılabilir. Cerrahi müdahale yapılamayan durumlarda, sistemik kemoterapiye ilave olarak ablasyon, TAKE ve TARE gibi lokal tedaviler de uygulanmaktadır [11]. Meme kanserlerinin karaciğer metastazlarında da benzer tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Nöroendokrin tümörlerin (NET) karaciğer metastazlarında tümör yükünü azaltmak amacıyla cerrahi yöntemler tercih edilebilir. Ancak çoğu zaman yavaş progrese olan ve sağkalımları uzun olan bu hastalıkta lokal karaciğer tedavileri de sıklıkla uygulanmaktadır. Özellikle NET'lerin yoğun arteriyel vaskülarizasyona sahip tümörler olması, TAKE ve TARE gibi intraarteriyel karaciğer tedaviler için uygun adaylar olmasını sağlamaktadır. Sistemik tedavi seçenekleri olarak ise somatostatin analogları, Lu-177 DOTATATE gibi peptit reseptör radyonüklid tedaviler, everolimus, interferon ve sistemik kemoterapiler uygulanmaktadır [12].

2.3. İntrahepatik Transarteriyel Radyoembolizasyon Tedavisi (TARE)

TARE, primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılan ve kullanımı giderek yaygınlaşan etkili bir lokal radyoaktif tedavi yöntemidir [4]. Bu tedavi yöntemi, radyonüklit işaretli mikrokürelerin anjiyografi sırasında hepatik arter içerisinde kateter aracılığıyla hastaya verildikten sonra tümör mikrodolaşımına girerek peritümöral kapillerlerde hapsolması prensibine dayanmaktadır. İntrahepatik tümörlerin artmış arteriyel perfüzyonu sayesinde, hepatik arter içerisine enjekte edilen mikroküreler öncelikli olarak tümörlere ulaşır ve radyoaktif yüklü parçacıkların yaydığı yüksek enerjili beta partikülleri (β^- , elektron) ile tümörosidal etki oluştururlar [13]. Günümüzde TARE tedavisinde en yaygın olarak kullanılan radyonüklit İtiryum-90 (Y-90) olup Holmiyum-166 (Ho-166) gibi başka radyonüklitlerle işaretlenmiş mikroküreler de mevcuttur.

TARE tedavisi iki aşamalı bir süreçten oluşmaktadır. Her hasta için karaciğer içerisindeki tümörlerin sayısı, yerleşim yerleri, hepatik arter ile olan ilişkileri ve kanlanma özellikleri farklılıklar gösterebildiği için esas tedaviden önce ilk aşamada simülasyon amaçlı hepatik anjiyografi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi yapılmaktadır. Bu sayede hastaya verilecek olan mikrokürelerin karaciğer içerisindeki dağılımı öngörülür ve karaciğer dışına olası şantlar tespit edilir. Bu aşamadan sonra hastanın klinik durumu, korunması gereken sağlıklı karaciğer parankiminin hacmi, tümörlerin yaygınlık durumu, ek karaciğer parankim hastalıklarının varlığı, kanserin türü ve agresifliği gibi çok sayıda faktör değerlendirilerek hastaya özel bir kişileştirilmiş tedavi planlaması yapılmaktadır. Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntüleri üzerinden dozimetrik çizimler yapılarak tümörlerin ve sağlıklı karaciğer parankiminin alması beklenen radyasyon dozu değerleri öngörülmekte ve uygun dozda radyoaktif mikroküre miktarına karar verilmektedir. İkinci aşama tedavi aşaması olup radyoaktif mikroküreler simülasyonda planlanmış olan hepatik arter segmentinden kateter vasıtasıyla uygulanmaktadır. Tedavi uygulandıktan sonra radyoaktif mikrokürelerin karaciğer içerisindeki dağılımlarını görmek amacıyla SPECT ve/veya PET görüntülemeleri yapılmaktadır.

2.4. TARE'nin Tarihsel Gelişim Süreci

İntravasküler radyonüklit tedavisinin ilk örneği 1947 yılında Muller ve arkadaşlarının renal hücreli kanser hastasının akciğer metastazlarına yönelik intravenöz yoldan Zn-63 işaretli pektin makromoleküllerini uygulaması olmuştur [14]. Karaciğer tümörleri için intraarteriyel tedavi kökenleri ise ilk kez 1950'lerde hepatik tümörlerin kanlanmasının %80'inin hepatik arterden gerçekleştiğinin, normal hepatik parankimin ise çoğunlukla portal venden beslendiğinin tespit edilmesiyle başlamıştır [15,16]. Sonraki on yılda, hepatik malignitelerde Y-90 radyoembolizasyonunun ilk raporları ortaya çıkmıştır. 1965'te 4 HCC hastasına Y-90 radyoembolizasyon uygulanmıştır [17]. 1967'de Simon ve arkadaşları, Y-90 ile tedavi edilen beş hepatik nöroendokrin tümör hastasını rapor etmiştir. İki hastada radyasyona bağlı mide hasarı nedeniyle gastrik toksisite gözlenmiş ve genel olarak zayıf sonuçlar bulunmuştur [18]. 1973'te, karaciğer metastazı olan kolon kanseri hastalarında Y90 reçine mikrokürelerin etkinliği araştırılmış olup 25 hastalık bir seride, 17 hastada tümör boyutunda objektif bir azalma olduğu kaydedilmiştir [15]. 1990'larda İyot-131 (I-131) ile işaretlenmiş Lipiodol geliştirildi ancak kullanımı sınırlı oldu [19,20]. 1980'lerin sonu ve 1990'ların başında, yeni geliştirilen cam (TheraSphere, BTG International Group, Londra, UK) ve reçine bazlı Y-90

mikroküreler (SIR-Spheres, Sirtex Medical Ltd., New South Wales, Avustralya) için bir dizi faz 1 çalışması yapılmıştır [21,22]. FDA, 1999'da rezeke edilemeyen HCC hastalarında cam mikrokürelerin, 2002'de ise kolorektal kanser karaciğer metastazlarında reçine mikrokürelerin kullanılmasına onay vermiştir [4].

2.5. TARE'de Kullanılan Radyonüklit İşaretli Mikroküreler

Günümüzde üç tip radyonüklit mikroküre ticari olarak kullanılmaktadır: Y-90 reçine mikroküreler (SIR-Spheres), Y-90 cam mikroküreler (TheraSphere) ve Ho-166 poli-L-laktik asit (PLLA) mikroküreleri (QuiremSpheres). İyot-131 Lipiodol de kullanılmış olmakla birlikte kullanımı yaygınlaşmamıştır. Bunların yanı sıra Renyum-188 (Re-188) ve Renyum-186 (Re-186) işaretli mikroküreler de mevcut olmakla birlikte henüz yaygın kullanım alanı mevcut değildir [23].

2.5.1. İyot-131 Lipiodol

İyot-131, 8,04 günlük yarı ömre sahip beta ve gama ışını yayan bir radyonüklittir. Maksimum ve ortalama beta enerjileri sırasıyla 0,61 ve 0,192 MeV'dir. Ayrıca %81 verimlilikle 364 keV gama fotonları yayması sayesinde SPECT ile görüntülenebilir. Yumuşak doku penetrasyonu maksimum 2,4 mm, ortalama 0,9 mm'dir [24].

Başlangıçta HCC tanısı için kontrast madde olarak kullanılan haşhaş tohumu yağında bulunan iyotça zengin yağ asidi esterlerinin I-131 ile işaretlenmiş hali olan I-131 Lipiodol (Lipiodol) 1990'larda HCC ve portal ven trombozu tedavisi için lisans almıştır [19]. İntraarteriyel enjeksiyonu sonucu, artmış damar geçirgenliği nedeniyle tümör mikroçevresine göç eder ve 24 saat içinde I-131 %75'ten fazlası karaciğerde kalır, kalan kısmı ise akciğerlere ulaşır [19]. Kullanımı günümüzde Avrupa'da sınırlıdır [20].

2.5.2. İtiryum-90 Mikroküreler

Y-90, 2,67 günlük (64,1 saat) yarı ömre sahip çok yüksek saflıkta (%99,99) beta (β^- , elektron) yayıcı bir radyonüklittir. Radyoaktif bozunum sonrası stabil Zirkonyum-90 (Zr-90) elementine dönüşür. Maksimum ve ortalama beta enerji seviyeleri sırasıyla 2,28 MeV (%99,9 verim) ve 0,94 MeV (%100 verim) olup su ve yumuşak dokudaki maksimum ve ortalama nüfuzu sırasıyla 11 ve 2,5 mm'dir [20]. Radyoaktif Y-90, stabil Y-89'un nötron ışınlanmasıyla veya uranyumun fisyon ürünü olan ana izotop Stronsiyum-90 (Sr-90)'dan kimyasal ayırma yöntemiyle üretilir [25,26].

Y-90, tedavi edici etkisini kısa menzilli yüksek enerjili beta partikülleriyle sağlamaktadır. Görüntüleme amaçlı optimal bir gama veya pozitron emisyonuna sahip olmamakla birlikte, dokuyla etkileşmesinden ötürü oluşan sekonder Bremsstrahlung X-ışınları (frenleme radyasyonu) veya sahip olduğu çok sınırlı pozitron emisyonu sayesinde suboptimal görüntülemeye olanak sağlamaktadır. Bremsstrahlung X-ışınları beta partiküllerinin dokuyla etkileşimleri sonucu ortaya çıkar ve gama kameralar ile suboptimal olarak tespit edilebilir [27]. Pozitron ise sembolü " β^+ " olan bir beta partikülü olup, elektronun (β^-) artı(+) yüklü anti parçacıdır. Y-90, çok az miktarda (her 1 milyon bozunumda 32 pozitron) pozitron emisyonu yapar ve oldukça suboptimal şartlarda PET kamerası ile görüntülenebilmektedir [28]. Reçine ve cam işaretli olmak üzere iki tür Y-90 mikroküre bulunur.

2.5.2.1. Y-90 Reçine Mikroküreler

Reçine mikroküreler (SIR-Spheres), polimer yüzeyindeki karboksilik gruplara Y-90'ın bağlanmasıyla oluşturulan akrilik polimerden yapılır [29]. Bu ürün, vialde 40-80 milyon arası mikroküre içerir ve mikroküre başına ortalama 50 Bq (Becquerel) aktivite taşır. Partikül boyutları ortalama 30 (20-60) µm çapa sahiptir. Orta düzeyde embolik etkiye sahiptir.

2.5.2.2. Y-90 Cam Mikroküreler

Cam mikroküreler (TheraSphere), cam matriksine gömülü Y-89'un nükleer reaktörde nötron ışınlamasıyla ile Y-90'a aktive edilerek üretilir. Vialde 1,2-8 milyon arası mikroküre içerir ve mikroküre başına ortalama 2500 Bq aktivite taşır. Ortalama 25 (20-30) µm çapta camdan yapılmıştır. Düşük düzeyde embolik etkiye sahiptir.

2.5.3. Holmiyum-166 Mikroküreler

Ho-166, 1,1 günlük (26,8 saat) yarı ömürlü bir beta yayıcıdır. Beta enerjileri 1,85 MeV (%50) ve 1,77 MeV (%48,7)'dir. Yumuşak dokudaki maksimum ve ortalama nüfusu 8.7 ve 2.2 mm'dir. Ho-166, 81 keV (%6,7) ve 1.4 MeV (%0,9) gama fotonları da yayar ve dolayısıyla da Y-90 mikrokürelere göre daha optimal bir sintigrafik görüntülemeye izin verir [20,30]. Ho-166 mikroküreler (QuiremSpheres), matrikse gömülü Ho-165'in nötron ışınlaması ile Ho-166'ya aktive edilmesiyle üretilir. Ortalama 30 (15-60) µm çapta poli-L-laktik asitten (PLLA) yapılır. Yüksek paramanyetik özellikleri sayesinde MR taramalarında da görülebilir [31]. Yaklaşık 3 GBq aktivitede 30 milyon partikül içermekte olup mikroküre başına ortalama 450 Bq aktivite taşır. Orta düzeyde embolik etkiye sahiptir.

Tablo 1'de Y-90 ve Ho-166 işaretli mikrokürelerin fiziksel özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. TARE'de kullanılan radyonüklit mikrokürelerin fiziksel özellikleri

Mikroküre özellikleri	Y-90 reçine	Y-90 cam	Ho-166 PLLA
Mikroküre materyali	Reçine	Cam	Poli-laktik asit
Radyonüklit	İtiryum-90	İtiryum-90	Holmiyum-166
Max beta-enerjisi-MeV (verimlilik)	2,28 (%99,9)	2,28 (%99,9)	1,85 (%50) ve 1,77 (%48,7)
Gama enerjisi-keV (verimlilik)	Pozitron (<%0,1)	Pozitron (<%0,1)	81 keV (%6,8)
Yarı ömrü	2,7 gün	2,7 gün	1,1 gün
Mikroküre çapı (µm, mikron)	32	25	30
Partikül sayısı (3 GBq için)	50 milyon	4 milyon	30 milyon
Küre başına aktivite (Bq/küre)	50	2500	450
Göreceli embolik etki	Orta	Düşük	Orta
Doku penetrasyonu (mm)	2,5-11	2,5-11	2,5-9
Görüntüleme modalitesi	PET veya SPECT	PET veya SPECT	SPECT veya MR

2.6. TARE'nin Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

TARE tedavisi, risk taşıyan bir tedavi biçimidir ve bu nedenle tedaviden yarar görme olasılığı iyi olan hastaların titizlikle seçilmesi esastır. Hastadaki sağ kalım beklentisinin üç aydan fazla olması; hastanın fiziksel performansının yeterli (ECOG skoru ≤ 2) olması; hepatik, renal fonksiyon ve hematolojik rezervlerinin yeterli olduğunun belirlenmesi; ardından BT, MR ve PET görüntülemeleri ile tümör lokalizasyonunun ve yaygınlığının net olarak ortaya konması gereklidir.

Endikasyonlar:

- ✓ Cerrahi rezeksiyona uygun olmayan başta kolorektal, NET, meme ve üveal melanom kanserleri gibi metastatik karaciğer hastalıklarında
- ✓ Cerrahi rezeksiyon veya organ nakline uygun olmayan primer karaciğer malignitesi vakalarında tümörü küçülterek hastayı cerrahi müdahaleye veya nakle hazırlamak amacıyla köprü tedavi olarak
- ✓ İleri evre primer karaciğer malignitesi vakalarında palyatif olarak

TARE için 2022 yılında yayınlanmış EANM (Avrupa Nükleer Tıp Derneği) kılavuzlarına göre kontrendikasyonlar ise aşağıdaki gibidir [20]:

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Gebelik, emzirme
- 3 aydan az yaşam beklentisi
- Klinik karaciğer yetmezliği (asit, sarılık, ensefalopati)
- Karaciğer dışı yaygın malign hastalık
- Tedavi öncesi simülasyon anjiyografi ve hepatik perfüzyon sintigrafi sürecinde anjiyografik tekniklerle düzeltilemeyen ekstrahepatik gastrointestinal aktivite kaçışı (safra kesesi, lenf nodları, falciform ligament hariç)

Göreceli kontrendikasyonlar:

- Child-Pugh skoru B7'den yüksek hastalar
- Yüksek intrahepatik tümör yükü (genellikle %50-70 sınırı)
- Yüksek ekstrahepatik tümör yükü
- Akut veya şiddetli kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dk)
- Hepatik arter kateterizasyonu kontrendikasyonları
- Akciğer şantı (seans başına > 30 Gy veya kümülatif > 50 Gy)

2.7. TARE Öncesi Klinik-Laboratuvar Değerlendirme ve Tanısal Görüntülemeler

Hastalar uluslararası standartlara göre doğru bir şekilde evrelendirilmelidir. Klinik geçmiş, fizik muayene, laboratuvar değerleri ve performans durumu değerlendirilir. Tümör yükü ve hacmi, serum tümör belirteçleri (örneğin, alfa-fetoprotein (AFP), karsinoembriyonik antijen (CEA)), serum karaciğer enzimleri, bilirubin, albümin, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri ve üre-kreatinin düzeyleri işlem öncesinde bilinmelidir. Yeterli karaciğer rezervine ve iyi fonksiyonel duruma sahip hastaların seçilmesi, normal karaciğer parankimine minimal riskle en faydalı terapötik etkiyi sağlayacaktır.

Hastanın tedavi uygulanacak olan tümörlerinin vasküleritesi de önem arz etmektedir. HCC'ler genellikle arteryel kanlanması iyi olan tümörlerken karaciğer metastazlarının vasküleritesi, HCC'lerden farklı olarak çeşitlilik gösterebilir [32–34]. Bu durum, metastazın kaynaklandığı primer tümörün tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Örneğin, kolorektal, pankreas ve meme kanserlerinden kaynaklanan metastazlar genellikle daha düşük vaskülariteye sahip olma eğilimindedir [20]. Buna karşılık, böbrek, nöroendokrin tümörler ve tiroid kanseri gibi bazı malignitelerin karaciğer metastazları, HCC'ye benzer şekilde yüksek arteryel kanlanma gösterebilir [35]. Tümör ne kadar hipervaskülerse o kadar yoğun miktarda mikroküre alacak, normal karaciğer parankimine de o ölçekte daha düşük sayıda mikroküre ulaşacaktır. Bu da hastanın tedaviden aldığı faydayı artırıp, karaciğer toksisitesi riskini düşürecektir.

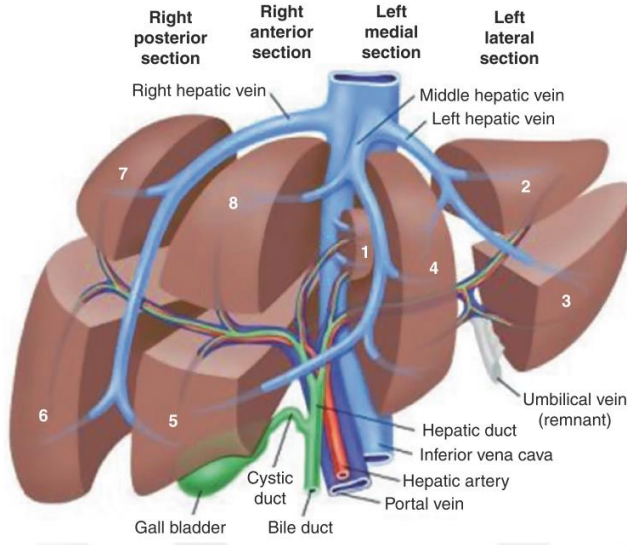
Tedavinin uygulanabilirliğini ve hedeflerini belirlemek için tedavi öncesi görüntüleme önemlidir. Karaciğer parankimindeki tümör yükünün gösterilmesi ve tümör vaskülaritesinin ortaya konması için dinamik BT ve/veya dinamik MR görüntüleme; FDG afiniteli malignitelerde de karaciğerdeki tümörlerin metabolik durumlarını ortaya koymak ve ekstrahepatik tümör yükünün gösterilmesi için ise FDG PET görüntüleme yapılır. Tümörün vaskülaritesi en etkin olarak dinamik BT (BT anjiyografi) çalışması ile ortaya konurken, tümör lokalizasyonu, karakterizasyonu ve çevre dokularla ilişkisi MR ile daha etkin olarak ortaya konabilmektedir. Ayrıca dinamik BT görüntülemesi karaciğerin segmental anatomisinin gösterilmesinde katkı sunar. Özellikle segmental veya lobar karaciğer tedavisi planlanan hastalarda, sağlıklı karaciğer parankiminin fonksiyon kapasitesini ölçmek için tedavi öncesi hepatobiliyer sintigrafi (örneğin Tc-99m mebrofenin) düşünülebilir [36]. HCC'ler değişken FDG afinitesi gösteren tümör grubundan olduğu için bir kısmı FDG PET ile gösterilemeyebilir. Bu durumda tümör yayılımını ortaya koymada F-18 fluorokolin, Ga-68 PSMA ve Ga-68 FAPI görüntülemeleri de fayda sağlamaktadır [37–39]. TARE'nin sıklıkla kullanıldığı ve genellikle düşük FDG afinitesi gösteren NET'lerde de Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntüleme yapılmaktadır [40].

2.8. TARE Öncesi Simülasyon Anjiyografisi ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi

2.8.1. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğerin fonksiyonel anatomisi, portal venin dallanma şekline dayanır. Couinaud'un segmental anatomi modeline göre, belirgin damarlanma ve safra drenajına sahip sekiz karaciğer segmenti ayırt edilebilir (Şekil 1).

Şekil 1. Couinaud'un segmental anatomi modeli



Yetişkin karaciğerinin standart arteriyel anatomisi ise çoğunlukla şu şekildedir;

- Aorta abdominalis'ten kaynaklanan truncus coeliacus, üç ana arteriyel dal verir: a. gastrica sinistra, a. splenica ve a. hepatica communis. A. hepatica communis ilerleyerek a. hepatica propria ve a. gastroduodenalis'e dallanır. A. hepatica propria, porta hepatis'ten başlayarak a. hepatica dextra ve sinistra ana dallarına, ardından daha uç noktalarda segmental dallara bölünür. A. hepatica sinistra segment 2 ve 3'ü; a. hepatica dextra ise segment 5 ve 8'i besler. Ancak, hastaların %21-45'inde hepatik arteriyel konfigürasyonun anatomik varyantları bulunur [41]. Segment 4 arteri (a. segmenti medialis hepatis) genellikle a. hepatica sinistra'dan ayrılrsa da a. hepatica dextra'dan da köken alabilmektedir [42]. Kaudat lobun (Couinaud'a göre segment 1) damarlanması özellikle çeşitli olup besleyen arter sayısı 1 ila 5 arasında değişebilmektedir. Genellikle a. hepatica dextra ve sinistra'dan kaynaklanan ikişer dal tarafından beslenir.

2.8.2. Simülasyon Anjiyografisi

TARE tedavisinden önce, birkaç nedenden dolayı hazırlık anjiyografisi yapılır:

- Arteriyel anatomi haritalamak
- Ekstrahepatik arteriyel dalların koil embolizasyonunun gerekliliğini değerlendirmek
- Optimal kateter konumlandırmasını belirlemek
- Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi yapmak (büyük çoğunlukla Tc-99m MAA ile)

İntraarteriyel erişim, çoğunlukla Seldinger tekniği kullanılarak transkütanöz transfemoral yaklaşımla sağlanmaktadır. Bishay ve arkadaşları, transradyal yaklaşımın da TARE için güvenli ve uygulanabilir bir erişim seçeneği olduğunu rapor etmişlerdir [43]. Erişim yeri güvence altına alındıktan sonra, karaciğer arteriyel sisteminin kaynağına (genellikle çölyak aks) girmek için önceden şekillendirilmiş bir kateter kullanılır. Daha seçici kateterizasyon için travmatik

olmayan bir mikro kılavuz tel üzerinden standart bir uç delikli mikrokater ileletilir. Anjiyografi sırasında, dijital subtraksiyon anjiyografisi yapılarak damar sisteminin yüksek uzaysal çözünürlükte iki boyutlu görüntüleri oluşturulur. İşlem sırasında gereklilik halinde anjiyografi süitine entegre edilmiş ve 3D görüntüler sağlayan konik ışınli bilgisayarlı tomografi (Cone beam CT) ile de görüntüleme yapılabilmektedir.

Radyoaktif mikrokürelerin ekstrahepatik kaçışı ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden, anjiyografide ekstrahepatik arteriyel dalların varlığı da değeriendirilmektedir. Ekstrahepatik birikime neden olan en yaygın damar yapıları a. gastroduodenalis, a. cystica ve a. gastrica dextra'dır. Daha önceleri, bu arterlerin önleyici olarak rutin koil embolizasyonu öneriliyordu. Ancak, koil embolizasyonunun potansiyel damar hasarı yaratabilmesi ve hazırlık anjiyografisi ile tedavi arasındaki sürede yeni kollateral damarlar gelişmesine sebep olabilmesi nedeniyle günümüzde çoğu merkez tedavi öncesi simülasyon hepatik perfüzyon sintigrafisinde ekstrahepatik aktivite birikimi saptanmadıkça koil embolizasyonundan kaçınmaktadır. Bazen, daha distal bir enjeksiyon pozisyonu veya antireflü kateter kullanımı, koil embolizasyonu gerekmeden güvenli bir tedavi prosedürü sağlayabilir [44].

2.8.3. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi

Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi, TARE öncesinde yapılan simülasyon anjiyografisinin son aşamasında keşif radyofarmasötici enjeksiyonu ile elde edilen bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin iki temel amacı vardır:

- Kullanılan hepatik arter dalının tümör lojunu besleyip beslemediğinin, aynı arter dalının tümör dışında beslediği normal parankim alanı genişliğinin, tümörde ve normal parankimdeki radyoaktivite dağılım paterninin ve tutulum oranlarının tespiti
- Başta akciğerler ve gastrointestinal sistem olmak üzere olabilecek karaciğer harici radyoaktivite kaçışlarının tespiti.

2.8.3.1. Tc-99m MAA

Y-90 mikrokürelerle TARE öncesi simülasyon hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde günümüzde dünya genelinde yaygın olarak kullanılan radyofarmasötik Tc-99m işaretli makroagregat albümindir (MAA). MAA biyolojik olarak parçalanabilen makromoleküler bir partiküldür. Boyutları ortalama 15 µm olup partiküllerin %90'ı 10 ile 90 µm boyutları arasında değişmektedir [29,45–47]. Makromoleküler olduğu için uygulandığı doku içerisinde uzun süre kalır, intraarteryel olarak uygulanmaları halinde büyük çapları dolayısıyla kapiller arterler içerisinde birikirler. Tc-99m ile bağlanarak görüntülenebilir hale gelen MAA partikülleri özellikle pulmoner embolilerin tespitinde intravenöz yoldan uygulanarak akciğer perfüzyon sintigrafisi radyofarmasötici olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında diğeri bir kullanım alanı da nonpalpabl meme tümörü veya lenf bezinin eksizyonunu kolaylaştırmak amacı ile geliştirilen ROLL (radyonüklit rehberliğinde okült lezyon lokalizasyonu) uygulamalarıdır.

Tc-99m MAA ile hepatik arter perfüzyon sintigrafisi için, TARE öncesi simülasyon anjiyografisinin son aşamasında tümör lojunu beslediği öngörülen hepatik arter dalından kateter vasıtasıyla 300-700 bin partikül içerecek şekilde 3-6 mCi (100-200 MBq) Tc-99m MAA yavaşça (20 saniyeden fazla bir sürede) uygulanmaktadır. Anjiyografi işlemi sonlandırılıp kanama kontrolü sağlandıktan sonra hasta gama kameraya alınarak önce anterior ve posterior

pozisyonlardan tüm vücudu kapsayan planar görüntüler ve hemen akabinde toraks ve batını kapsayan SPECT görüntüleri alınır. MAA partikülleri göreceli olarak çabuk biyolojik yıkıma uğradıkları için sintigrafik görüntülemenin mümkün olduğunca hızlı yapılması (tercihen 60 dk içerisinde) önemlidir. Biyolojik yıkım sonucu ortaya çıkan serbest Tc-99m perteknetat aktivitesi tiroit ve mide dokusunda birikip görüntü değerlendirmesinde yanılgılara yol açabilir. Buna engel olmak için işlemiden bir saat önce hastaya ağızdan 300-600 mg potasyum perklorat içirilmesi yararlı olur. SPECT görüntülerinin eksternal BT görüntüleri ile karşılaştırılması veya görüntülemenin mümkünse SPECT/BT kameralarda yapılması tümör lokalizasyonu ve kompartman bazlı dozimetri hesaplarının yapılabilmesi ve atenüasyon düzeltilmesi açısından ek fayda sağlar.

Tc-99m MAA partikülleri maliyet, erişim ve uygulama kolaylığı nedeniyle günümüzde kullanılan standart yöntem olsa da mükemmel bir rehber değildir çünkü fiziksel ve biyofarmakokinetik özellikleri, tedavi amaçlı mikrokürelerden farklıdır. Mikrokürelerle karşılaştırıldığında, MAA partikülleri değişken şekillere ve farklı boyut dağılımına sahip olup ortalama boyutları daha küçüktür (15 µm ye karşı 25–32 µm). Ayrıca enjekte edilen MAA partikül sayıları da mikrokürelere kıyasla çok daha düşüktür [29,45–49]. Tc-99 MAA ve tedavi edici radyonüklit mikrokürelerin bazı fiziksel özellikleri Tablo 1.'de gösterilmiştir. Bu fiziksel farklılıklar, MAA ve mikroküre biyodağılımı arasındaki bazı tutarsızlıklara yol açabilir. Örneğin en küçük MAA partiküllerinin, karaciğer kapillerlerinden geçerek ve akciğer şantını tedaviye göre kıyasla yüksek bulması olasıdır [50,51]. Bu biyodağılım farkları tümör ve parankim kompartmanlarında da olabileceği için MAA'nın tümör emilim dozu tahmininde sınırlayıcı bir faktör gibi görünmektedir [49]. MAA ve tedavi edici mikrokürelerin dağılımlarındaki farklılıklara sebep olabilecek diğer bir faktör infüzyon sırasındaki kateter pozisyonudur. Hem Tc-99m MAA hem de mikroküre infüzyonlarında, kateter pozisyonu arter bifurkasyonlarına olan mesafe ve damar lümenindeki oryantasyon tam olarak aynı olacak şekilde konumlandırılmalıdır. Diğer önemli bir faktör, anjiyografiler sırasında oluşabilecek vazospazmlardır [47,52]. Tc-99m MAA ile tedavi amaçlı kullanılan bazı radyonüklit mikrokürelerin özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tc-99m MAA ile tedavi amaçlı kullanılan bazı radyonüklit mikrokürelerin özellikleri

Özellikler	Tc-99m MAA Partikülleri	Y-90 Reçine Mikroküreler	Y-90 Cam Mikroküreler	Ho-166 PLLA Mikroküreler
Çap (ortalama)	15 µm	32 µm	25 µm	30 µm
Enjekte edilen partikül sayısı(milyon)	0,3–0,7	50*	4*	30*
* 3 GBq aktivite için olağan kalibrasyon zamanında				

Tc-99m MAA sintigrafisinde karaciğer dışına kaçıışı değerlendirmede SPECT/BT çok faydalıdır. Bazen prova anjiyografisinde tespit edilemeyen gastrointestinal kaçışlar hepatik perfüzyon sintigrafisinde izlenebilir. Bu durumda anjiyografi görüntüleri yeniden izlenerek kaçışa neden olan damar araştırılır, tespit edilirse yeniden anjiyografi yapılarak koillenir. Tespit edilemezse TARE tedavisi iptal edilir. Tümör neovaskülarizasyonu nedeniyle beklenen perfüzyon paterni ile hepatik perfüzyon sintigrafisinde elde edilen MAA dağılımı örtüşmeyebilir. Tümör alanlarına yeterli MAA birikimi olmamışsa tedavi iptal edilir veya yeni bir hepatik perfüzyon sintigrafisi planlanarak tümörü besleme olasılığı olan alternatif hepatik arter dalı araştırılabilir.

2.8.3.2. Ho-166 ve Y-90 Mikroküre ile Yapılan Keşif Dozları

Ho-166 ile TARE planlarken, Tc-99m MAA yerine sınırlı radyoaktiviteye (200-250 MBq) sahip küçük bir miktarda Ho-166 mikroküre keşif dozu (scout dose) olarak kullanılabilir. Bu Ho-166 keşif dozu, SPECT görüntülemeye mikroküre yayılımını görselleştirilmek ve dozimetrik hesap yapmak için yeterlidir, ancak gastrointestinal organlara veya akciğerlere şant olması durumunda doku hasarına neden olmayacak kadar sınırlıdır. Aynı partiküller kullanıldığı için, akciğer şantı daha doğru tahmin edilebilir. Ho-166 keşif dozunun güvenli olduğunu ve tümör dozlarını Tc-99m MAA'ya kıyasla daha kesin bir şekilde tahmin ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [53,54].

Y-90 mikroküreler için de keşif dozunu araştıran bir çalışma yapılmıştır. Kokabi ve arkadaşları Y-90 keşif dozunun güvenli ve uygulanabilir olduğunu, non-segmental tedavilerde MAA'ya kıyasla dozimetrik tahminlerde daha başarılı olduğunu göstermiştir [55].

2.8.4. Akciğer Şantı Hesaplaması

Akciğer şantı, karaciğer parankimindeki veya tümördeki arteriyovenöz anastomozlar veya şantlar nedeniyle oluşmaktadır. Akciğerlerde aşırı aktivite birikimi, TARE sonrası radyasyon pnömonisine neden olabilir. Eksternal ışın radyasyon terapisi deneyimine dayanarak, tek bir tedaviden sonra en yüksek tolere edilebilir akciğer şantı 30 Gy ve tekrarlanan tedavilerden sonra kümülatif doz 50 Gy olarak tanımlanmıştır.

Akciğer şant fraksiyonu (LSF) şöyle tanımlanır:

$$LSF = \frac{\sqrt{akciğer_{anterior} * akciğer_{posterior}}}{\sqrt{akciğer_{anterior} * akciğer_{posterior}} + \sqrt{karaciğer_{anterior} * karaciğer_{posterior}}}$$

Tc-99m MAA uygulamasından sonra akciğer şantını hesaplamak için planar görüntüleme kullanılabilir. Ancak, Elschot ve ark. ile Yu ve ark., tedavi öncesi 99mTc-MAA görüntülemesi ile akciğer emilim dozlarının önemli ölçüde yüksek tahmin edildiğini göstermiştir [50,51]. Tc-99m MAA ile akciğer şant hesaplaması SPECT görüntülerinden hesaplandığında planar görüntülere kıyasla daha doğru olarak daha düşük bulunduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle planar görüntülemeye akciğer şant oranının yüksek bulunması durumunda SPECT görüntülerinden tekrar hesaplanması önerilmektedir.

LSF hesaplamasını etkileyebilecek birkaç faktör vardır. Atenüasyon düzeltmesi olmadan yapılan LSF ölçümleri, atenüasyon düzeltmeli ölçümlere göre daha yüksek şant oranlarına neden olur. Bunun sebebi akciğerlerdeki foton atenüasyonun, batındaki foton atenüasyonuna göre daha az olmasıdır. Bir diğer faktör, LSF'nin aşırı tahminini (overestimation) önlemek için uygulanması gereken saçılma düzeltmesidir. Ayrıca, Tc-99m MAA birkaç saat sonra bozunur, bu da dolaşıma katılarak LSF'nin artmasına sebep olur. Bu nedenle, görüntü alımını Tc-99m MAA uygulamasından sonra mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirmek önemlidir [20,47].

Akciğer şantı farklı tümör tipleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Gaba ve ark., TARE uygulanan primer ve sekonder hepatik maligniteleri olan 141 hastanın bir çalışmasını yayınlamıştır [56]. Her hasta için LSF hesaplanmış ve LSF>%20, HCC hastalarında diğer tümör

tiplerine göre çok daha sık görülmüştür (%14'e karşı %3). HCC hastalarında, infiltratif morfolojik yapı, tümör yükü >%50, portal ven invazyonu ve arterioportal şant yüksek LSF ile ilişkili bulunmuştur. Kolorektal karsinom metastazları, nöroendokrin tümörler ve kolanjiyokarsinomlar gibi diğer tümör tiplerinde, daha büyük tümör boyutu ve daha fazla tümör yükü akciğer şantı ile ilişkili bulunmuştur [56]. Bu faktörlere sahip hastalarda, radyoaktif mikrokürelerin akciğerlerde birikmesini önlemek için dikkatli olunmalıdır.

2.9. Tedavi Öncesi Dozimetri

Radyonüklit tedavilerde dozimetri, hedef lezyon ve organlarda emilen radyasyon miktarının ölçümüdür. TARE uygulamasından önce, çeşitli görüntüleme teknikleri kullanılarak tümör, sağlıklı karaciğer dokusu ve akciğerlerin alacağı tahmini radyasyon dozu hesaplanır. Bu hesaplamalar, uygulanacak radyoaktif madde miktarının belirlenmesinde kritik rol oynar. TARE'nin temel hedefi, tümör hücrelerinde en yüksek apoptoz oranını sağlarken, sağlıklı dokularda minimum hasar oluşturmaktır. Bu amaçla, en uygun tümör emilim dozu elde edilmeye çalışılır. Tedavinin etkinliği, dozimetrik optimizasyon ve kişiye özel planlama ile artırılabilir.

Zaman içinde, farklı mikroküre tipleri için çeşitli ampirik ve dozimetrik modeller geliştirilmiştir. Bu modeller, tedavi planlamasının daha hassas ve etkili olmasına katkıda bulunmuştur. Tümör ve parankim alanlarını ayrı ayrı değerlendiren multi-kompartman dozimetri yöntemleri, daha güvenli ve hassas olmaları sebebiyle günümüzde kullanılması önerilen güncel yaklaşımdır [20,57].

2.9.1. Tümör Yüküne Göre Doz Hesaplama

İlk kullanılan yöntem, tümör yüküne dayalı "ampirik" yöntemdi. Kullanılan aktivite 2 ile 3 GBq arasında değişiyordu. Bu yöntem, kabul edilemez klinik toksisiteyle ilişkili olduğu için terk edilmiştir [58].

2.9.2. Vücut Yüzey Alanına Göre Dozimetri

Reçine mikroküreler için geçmişte çoğunlukla vücut yüzey alanı (BSA) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, hastaya uygulanacak olan aktiviteyi (GBq cinsinden aktivite miktarı) hastanın BSA'sına ve fraksiyonel tümör yüküne göre ayarlar. Metrekare cinsinden BSA formülü şöyledir:

$$BSA = 0.2024 * height(m)^{0.725} * weight(kg)^{0.425}$$

Aktivite miktarı (IA) için formül şöyledir:

$$IA_{(GBq)} = (BSA - 0,2) + \frac{\text{tumor volume}}{(\text{tumor volume} + \text{liver volume})}$$

Aktivite miktarı (IA), akciğer şantının yüzdesine bağlı olarak azaltılır: %10-15 LSF ile %20 aktivite azaltımı, %15-20 LSF ile %40 aktivite azaltımına gidilir, >%20 LSF olması halinde tedavi uygulanmaz [59]. BSA yöntemi, BSA ile karaciğer ağırlığı arasında bir korelasyon olduğunu varsayar. Ancak, bu her zaman doğru olmayabilir yetersiz tedavi veya karaciğer toksisitesine neden olabilir. Bu yöntemin bir diğer sınırlaması, tümör tutulum derecesini dikkate almamasıdır [44].

2.9.3. Tek Kompartmanlı Medikal İnternal Radyasyon Dozimetri (MIRD) Yöntemi

Salem ve ark., cam mikroküreler için Medikal İnternal Radyasyon Dozu (MIRD) yöntemini geliştirdi [33,34,60]. Bu yöntemle, hastaya uygulanacak olan aktivite miktarı (IA), istenen radyasyon dozuna (80 ile 150 Gy arasında) ulaşmak için gereken aktiviteyi hesaplayarak belirlenir. MIRD yöntemi, tedavi edilen karaciğer bölümü boyunca homojen bir intrahepatik mikroküre dağılımı olduğunu varsayar. Bu yöntem de tümör tutulum derecesini dikkate almadığı gibi, fraksiyonel veya toplam tümör yükünü de hesaba katmaz. Aktivite miktarı (IA) için formül şöyledir:

$$IA_{(GBq)} = \frac{(\text{Desired average absorbed dose (Gy)} * M_{\text{Target}} (kg))}{50 (J / GBq)}$$

Burada M_{Target} , mikrokürelerin dağıldığı tümör ve sağlıklı parankimi içeren hedef hacmin kütlesidir. MIRD yöntemi özellikle radyasyon segmentektomisi için kullanışlıdır; bu işlemde, karaciğerin tedavi edilmeyen kısmı korunurken, hedef hacim içindeki hem tümörlü hem de tümörsüz karaciğer dokusunu ablate etmek için sınırlı bir hedef hacme büyük bir emilim dozu (örneğin, 200 Gy) uygulanır [59].

2.9.4. Multi-kompartman MIRD veya Partitasyon Modeli

Hem reçine hem de cam mikroküreler için tedavi öncesi dozimetri için kullanılabilecek bir diğer yöntem, partitasyon modelidir. Bu modelde her segment (tümör, normal karaciğer ve akciğer dokusu) için ortalama doz bireysel olarak değerlendirilir. Bu sayede, diğer iki segment için toksisite eşiklerini aşmadan tümör dokusuna dozu en üst düzeye çıkaran bir aktivite seçimine olanak tanır. Bu modelde tomografik görüntüleme yöntemleri (BT, MR, PET, SPECT/BT) ile tümör ve tümör dışı karaciğer hacimleri hesaplanır. Partitasyon modelinde, segmentler üzerindeki aktivite dağılımı, tümör-normal doku oranı (TNR) ile tanımlanır ve şu şekilde hesaplanır:

$$\frac{T}{N} = \frac{A_{\text{tumour}} [MBq]}{M_{\text{tumour}} [kg]} / \frac{A_{\text{normal liver}} [MBq]}{M_{\text{normal liver}} [kg]}$$

Burada “A” segmentler içindeki aktiviteyi, “M” de segmentlerin kütlesini ifade eder.

T/N oranı, istenen tedavi aktivitesini hesaplamak için temel oluşturur:

$$A(GBq) = \frac{D(Gy) \times \left(\left[\frac{T}{N} \times M_{\text{tumour}} [kg] \right] + M_{\text{liver}} [kg] \right)}{CF \times (1 - \text{lung shunt fraction})}$$

“CF”(absorbe doz dönüşüm faktörü) sabit bir değer olup radyonüklitler için ayrı değerler belirlenmiştir. Örneğin bu değer Y-90 için 49.67 J/GBq, Ho-166 için ise 14.85 J/GBq’dır.

“D” ise ortalama emilen dozu ifade eder. Doz, belirli bir kütle (kg) içindeki bir VOI’de (ilgi alanı hacmi; örneğin, perfüze hacim, tümör veya normal doku) biriken ortalama enerjiyi (J) tanımlamak için gray (Gy) cinsinden ifade edilir.

Ancak bu modelin de bazı sınırlamaları vardır. Örneğin tümör-normal parankim sınırlarının net olarak ayrılmadığı infiltratif tümörlere sahip hastalarda uygulanmasındaki zorluktur. İnfiltratif tümörler Y-90’ın çapraz ateş etkisi nedeniyle hem tümör hücrelerinin hem de sağlıklı

hepatositlerin ışınladığı bir karışım oluşturduğu için zorluk teşkil eder. Bu hastaların dozimetrisinde iki potansiyel yaklaşım önerilmektedir [45]. İlk ve daha güvenli yaklaşım, tüm karaciğeri tümöral olmayan doku olarak kabul ederek doz hesaplaması yapmaktır. Bu yöntem, daha düşük aktivite uygulanmasına yol açsa da toksisite riskini azaltır. İkinci ve daha agresif yaklaşım ise, SPECT görüntüleri üzerinde eşik değeri kullanarak lezyon segmentasyonu yapmayı içerir. Bu yöntem, daha yüksek aktivite uygulanmasına olanak sağlar ancak dikkatli değerlendirme gerektirir. Multi-kompartman modelin diğer bir sınırlayıcı yönü ise daha fazla zaman almasıdır. Ayrıca bu model her bölmedeki doz dağılımının homojen olduğunu varsaydığı için tümör içi heterojen doz dağılımlarını yansıtamaz, yalnızca ortalama doz değerleri sağlar.

2.9.5. Voksel Tabanlı Dozimetri

Voksel tabanlı dozimetri üç boyutlu (3D) görüntüleme (genellikle PET/BT veya SPECT/BT) verilerini kullanarak her bir voksel (üç boyutlu görüntünün en küçük birimi) için radyasyon dozunu hesaplama yöntemidir. Bu, tümör ve normal karaciğer dokusundaki doz dağılımının detaylı bir haritasını oluşturur. Bu yaklaşım, karaciğer tümörlerinin tedavisinde daha doğru ve kişiselleştirilmiş doz değerlendirmesini sağlayabilir. TARE’de voksel tabanlı dozimetri, tahmini doz gradyanlarını ve hedef alandaki heterojeniteleri dikkate almasıyla radyasyon onkolojisindeki dozimetrik yaklaşımlara benzerlik göstermektedir. Bu sayede zengin bir doz-homojenite-etkinlik ilişkisi literatürüne sahip eksternal ışın radyasyon tedavisine (EBRT) bir bağlantı sağlar [20]. Radyasyon onkolojisi alanında, ortalama doz ölçümleri zaman zaman seçili normal (risk altındaki organlar) dokuların toksisitesini tahmin etmek için kullanılsa da hedef hacme emilen dozun değerlendirilmesinde yetersiz kabul edilmektedir [61,62]. Ancak nükleer tıp tedavilerinde ortalama doz yaklaşımı yaygın olarak kullanılmakta olup voksel dozimetrisinin faydası tartışma konusudur [63–66].

Voksel tabanlı dozimetrisinin standart ve kompartman dozimetrisine kıyasla başlıca avantajı heterojen mikroküre yayılımına bağlı doz dağılımlarını göstermesidir. Literatürde voksel tabanlı dozimetri çalışmalarında sıklıkla kullanılan ve doz dağılımlarını ortaya koyan birkaç parametre aşağıda verilmiştir:

- **DVH (Doz Hacim Histogram):** Bir hedef hacim veya risk altındaki organ içindeki doz dağılımını gösteren grafikdir. Kümülatif DVH, belirli bir doz seviyesinin üzerinde doz alan hacim yüzdesini gösterir.
- **D değerleri:** İlgi alanı (VOI) içindeki belirli bir hacim yüzdesinin aldığı minimum dozu (Gy) ifade eder. Ve DVH’lardan elde edilir. Örneğin:
 - D90: VOI hacminin %90’ının aldığı minimum doz
 - D50: VOI hacminin %50’sinin aldığı minimum doz
- **EUD (Eşdeğer Uniform Doz):** Heterojen bir doz dağılımının biyolojik etkisine eşdeğer homojen dozdur. Farklı doz dağılımlarını karşılaştırmak için kullanılır. Amacı heterojen doz dağılımlarını tek bir sayısal değerle temsil etmektir.
- **BED (Biyolojik Etkili Doz):** Farklı fraksiyonasyon şemalarının biyolojik etkilerini karşılaştırmak için kullanılan bir parametredir. Toplam dozu, doz başına fraksiyon ve doku özelliklerini dikkate alır.
- **HI (Homojenite İndeksi):** Doz dağılımının homojenliğini değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. Genellikle doz-hacim histogramları (DVH) kullanılarak hesaplanır ve tedavi

planlamasında rol oynayabilir. Genellikle hedef hacim içindeki maksimum ve minimum dozlar arasındaki farkı ifade eder. Literatürde “(D2 - D98) / D50”, “D5/D95”, S-index gibi farklı HI’lar raporlanmıştır [67]. Genellikle HI değeri 0’a ne kadar yakınsa, doz dağılımı o kadar homojendir. Radyoterapi planlamasında doz dağılımının mümkün olduğunca homojen olması istenmekte olup genellikle 0.2’den küçük HI değerleri kabul edilebilir olarak değerlendirilir [67–70]. Ancak Y-90 TARE’de, eksternal radyoterapiden farklı olarak, mikrokürelerin dağılımı ve tümör vaskülaritesi nedeniyle doğal olarak heterojen bir doz dağılımı olmaktadır. Bu nedenle TARE’de beklenen HI değerleri radyoterapilere göre yüksek olacaktır [71].

Y-90 TARE için kullanılan bazı 3D vksel dozimetri metodları aşağıda verilmiştir [26]:

- Tam 3D Monte Carlo Simülasyonu
- Doz Nokta Çekirdeği (DPK) Konvolüsyonu
- Vksel S-değeri MIRD Yaklaşımı
- Yerel Birikim Metodu (LDM)

Bunların her birinin avantajları ve dezavantajları mevcut olup LDM metodu kullanım kolaylığıyla ön plana çıkmaktadır. LDM, radyoaktif bozunma sonucu açığa çıkan enerjinin, bozunmanın gerçekleştiği vokselde tamamen depolandığını varsayar. Beta parçacıklarının komşu voksellere geçişini ihmal eder. Bu da daha az veri işleme yüküne ve hızlı hesaplamaya olanak. Y-90 PET ile yapılan bir fantom çalışmasında belirli durumlarda LDM’nin geleneksel DPK konvolüsyon yönteminden daha iyi performans gösterdiği saptanmış olup, PET/BT görüntülemesine dayalı rutin post-radyoembolizasyon Y-90 dozimetrisi için LDM geçerli bir seçenek olarak önerilmiştir [45,72]. Ayrıca Tc-99m MAA SPECT/BT görüntüleri üzerinden de LDM kullanılarak vksel tabanlı dozimetri yapmış olan çalışmalar mevcuttur [72–74].

EBRT’de, doz-hacim kapsamının hem tümörlerin yanıtını hem de risk altındaki organlar için komplikasyonları etkilediği gösterilmiştir. Doz-hacmi histogram (DVH) analizleri, brakiterapi ve radyoterapi planlamalarının kalite güvencesi için kullanılmaktadır [75]. TARE uygulamaları için vksel tabanlı dozimetriyi temel alan fantom çalışmaları ve doz-yanıt/toksosite ilişkilerini araştıran klinik çalışmalar yapılmıştır [64,66,71,72,76–80]. Ancak nükleer tıpta, vksel tabanlı dozimetriyi zorlaştıran bazı problemler mevcuttur. Her vksel değeri görüntü gürültüsü (image noise) sebebiyle içsel bir belirsizliğe sahiptir, bu da doz volüm histogramını etkileyecektir. Diğer bir sorun güncel nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin uzaysal çözünürlüklerinin henüz mikroskopik ölçekteki absorbe doz gradyanlarını ölçmeye yetmemesidir [63,72,81–83]. Bu nedenlerle vksel tabanlı dozimetrisinin ortalama absorbe radyasyon doz değerlerini baz alan dozimetri yöntemlerine üstünlüğü konusunda bir konsensus mevcut olmayıp daha fazla sayıda çalışmaya ve bu limitasyonları aşabilecek teknolojik gelişmelere ihtiyaç vardır [63].

2.10. Tedavi Planlamada Klinik Yaklaşımlar ve Doz Kararları

- Radyasyon segmentektomi: Radyasyon segmentektomi, lokalize hastalık (≤ 2 segment) ve tümör lokalizasyonu veya hasta komorbiditeleri nedeniyle diğer küratif tedavilere uygun olmayan vakalarda düşünülebilir. Tedavi edilen karaciğerin küçük hacmi, tedavi

edilmemiş parankimde düşük toksisite riski ile tümör ablasyonunu sağlamak üzere yüksek ortalama absorbe dozların uygulanmasına olanak tanır.

- Radyasyon lobektomi: Unilobar hastalık durumunda cerrahi tedaviye köprü olarak hastalık kontrolü ve karşı lob hipertrofisi amacıyla tercih edilir. Gelecek karaciğer kalıntısı küçük, yani rezidü karaciğer rezervi yetersiz olduğu düşünülen hastalarda küratif cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırmayı amaçlar.
- Unilober veya segmental tedavi: Radyoembolizasyon tedavisi, karaciğerin sadece bir lobunda tutulum olan ancak portal hipertansiyon, trombüs, siroz veya ekstrahepatik hastalık gibi nedenlerle küratif cerrahi yapılamayan hastalara palyatif amaçlarla uygulanabilir.
- Tüm karaciğer veya ardışık bilober tedavi: Yaygın karaciğer hastalığı nedeniyle küratif cerrahi veya radyasyon segmentektomisi/lobektomisi gibi tedavilerin uygulanmadığı hastalarda, tümörlere yüksek ve normal karaciğere tolere edilebilir dozlar planlanarak bilober tedavi yapılabilir. Yüksek tedavi dozları, tedavi yanıtıyla ilişkili olsa da, fonksiyonel karaciğer dokusunun yüksek doz alması durumunda REILD (Radyoembolizasyon ilişkili karaciğer hastalığı) gelişme riski artmaktadır. Sağlıklı fonksiyonel karaciğere dozu yüksek olan veya karaciğer sirozu, karaciğer hacmi $<1500 \text{ cm}^3$ ve yüksek bilirubini olan hastalarda her iki karaciğer lobunun ardışık tedavisi düşünülebilir. Bu gibi durumlarda, tipik aralık 6 hafta ile 3 ay arasında değişir.

Y-90 cam ve reçine mikroküreler için güncel kılavuzlarda önerilen bazı doz eşik değerleri tablo 3'te verilmiştir [20,84].

Tablo 3. Y-90 cam ve reçine mikroküreler için önerilen bazı doz eşik değerleri [20,84].

Tanı-Klinik senaryo	Cam mikroküre	Reçine mikroküre
HCC		
<u>Segmentektomi</u>	• PD>400	• PD>150
<u>Lobektomi</u>	• PD>150(eğer TKD<150 ise) • PD:140-150(eğer TKD>150 ise) • TD≥205 • TD≥250-300(büyük lezyonlarda) • PNDD≥88	• TD≥100-120 • PNDD>70(eğer HR>%30 ise)
<u>Unilober</u>	• PD:80-150 • TD≥205 • TD≥250-300(büyük lezyonlarda) • PNDD<120(eğer HR<%30 ise) • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD≥100-120 • PNDD<40
<u>Bilober</u>	• TD≥205 • TKNDD<50-90*	• TD≥100-120 • PNDD<40(<30**)
Kolanjioselüler ca.		
<u>Segmentektomi</u>	• PD>400	• PD>150
<u>Lobektomi</u>	• PD:140-150 • TD≥260 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD≥100-120 • PNDD>70(eğer HR>%30 ise)
<u>Unilober</u>	• PD:80-150 • TD≥260 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD≥100-120 • PNDD<40
<u>Bilober</u>	• PD:80-150 • TD≥260 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD≥100-120 • PNDD<40(<30**)
Kolorektal met.		
<u>Segmentektomi</u>	• PD>400	• PD>150
<u>Lobektomi</u>	• PD:140-150 • TD≥189 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD>100 • PNDD>70(eğer HR>%30 ise)
<u>Unilober</u>	• PD:80-150 • TD≥189 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD>100 • PNDD<40
<u>Bilober</u>	• PD:80-150 • TD≥189 • TKNDD<75(aralık 50-90*)	• TD>100 • PNDD<40(<30**)

*T. bilirubin eğer; >1,1 mg/dl ise <50 Gy, <1,1 mg/dl ise <90 Gy; ** Daha önce tedavi edilmişse veya karaciğer fonksiyonları azalmışsa <30 Gy; **HR**: hepatik rezerv; **PD**: perfüze alan dozu; **TD**: tümör dozu; **PNDD**: perfüze normal parankim dozu; **TKNDD**: tüm karaciğerin normal parankim dozu; **TKD**: tüm karaciğerin dozu

2.11. Tedavi Uygulaması

Reçine Y-90 mikroküre tedavisinde genellikle 40 ile 80 milyon mikroküre enjekte edilir. Kateterin, gastroduodenal arter ve mide-bağırsak sistemine kan taşıyan diğer damarların en az 3-4 cm ilerisinde konumlandırılması gerekir. Reçine mikroküreler, hızlı bir şekilde verildiğinde yüksek partikül sayısına bağlı olarak embolik yük nedeniyle geri akışa yol açabileceğinden, dakikada en fazla 5 ml hızla yavaşça uygulanmalıdır. %5 glukoz solüsyonu ile Y-90 reçine mikroküre uygulaması, uygulama sırasında akış hızındaki yavaşlamaları, stazı ve reflüyü minimize ederek hastaya ulaşan aktivite yüzdesini iyileştirdiği ve işlem sırasındaki ağrıyı azalttığı için steril su ile uygulamaya tercih edilmelidir. İşlem esnasında kateterin pozisyonunu ve akışının devamlılığını kontrol edebilmek için sol tarafa bağlı porttan kontrast madde enjekte ederek kateterin yeri sürekli kontrol edilmelidir.

Cam Y-90 mikroküre tedavisinde ise genellikle 1,2 ile 8 milyon cam mikroküre enjekte edilir. Bu süreç için gereken serum fizyolojik hacmi oldukça düşüktür (20-60 ml arasında). Düşük mikroküre sayısı nedeniyle damarsal alan tamamen dolmaz ve infüzyon sırasında sürekli floroskopi rehberliği gerekmez. Tüm bu işlem genellikle 20-60 ml hacminde ve 5 dakikada, yavaşça elle enjeksiyon yapılarak tamamlanır.

2.12. Tedavi Görüntülemesi

Y-90, tedavi edici etkisini kısa menzilli yüksek enerjili beta partikülleriyle (β^- , elektron) sağlamakta olup görüntülenmesi yaydığı Bremsstrahlung X-ışınları ve sınırlı sayıda pozitron ile mümkün olmaktadır. Bremsstrahlung X-ışınları beta partiküllerinin dokuyla etkileşimleri sonucu ortaya çıkan ve SPECT gibi gama görüntüleme araçları ile tespit edilebilen ışınlardır [27]. Pozitron ise sembolü " β^+ " olan bir beta partikülü olup, elektronun artı(+) yüklü antiparçacıdır. Y-90, az sayıda da olsa (her 1 milyon bozunumda 32 pozitron) pozitron yayar [28]. Bu sayede PET ile de görüntülenebilmektedir. Ancak bu iki görüntüleme metodunda bazı zorluklar mevcuttur. Bremsstrahlung X-ışınlarının geniş enerji spektrumu nedeniyle belirli bir fotopikinin olmaması ve sahip olduğu yüksek enerji fotonlarının septal penetrasyon ve saçılım sorunları, SPECT ile görüntüleme kalitesini bozmaktadır [85]. Y-90'ın pozitron emisyonunun çok sınırlı sayıda olması ise PET görüntüleme sırasında gürültü ve düşük sinyal sorunlarına yol açarak görüntü kalitesini olumsuz etkileyebilir [86,87]. Ancak, TARE gibi radyoaktivitenin yüksek oranda konsantre olduğu tedavilerde, Y-90 PET'in niteliksel ve niceliksel olarak üstün olduğunu kanıtlamıştır [88–92]. Ayrıca Y-90 PET/BT ve Tc-99m MAA'nın FDG PET/BT üzerinden lezyon tutulumlarının karşılaştırıldığı bir çalışma, Y-90 PET görüntülerinin uzaysal rezolüsyonun Tc-99m MAA'ya kıyasla daha yüksek bulunduğunu göstermiştir [93].

Y-90 mikrokürelerin tedavi sonrası görüntülenmesinde, tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT ile uyumlu şekilde, tümörün yeterince tutulduğu, akciğerin aldığı radyasyon dozunun kabul edilebilir düzeyde olduğu ve iç organlarda Y-90 birikimi olmadığı doğrulanmalıdır. Beklenmedik aktivite dağılımların saptanması durumunda (örneğin, gastroduodenal şant) hızlı farmakolojik tedavi, endoskopik işlemler veya cerrahi müdahaleler planlanabilir. Bunun yanında, ideal olmayan Y-90 dağılımı görüldüğünde, erken bir tedavi planlaması daha düşünülebilir [94].

Tedavi öncesi Tc-99m MAA sintigrafisi sırasında yüksek akciğer şantı görülen hastalarda, görüntülerin karaciğer ve akciğerleri kapsamı önerilir. Tedavi sonrası akciğer bölgesini içeren planar görüntüleme, beklenmedik akciğer şantları ve 3D yöntemlerle detaylandırılabilir

komplikasyonların tespitine yardımcı olur [95,96]. Klinik olarak anlamlı bir akciğer şantı yoksa, akciğerlerin görüntülemeye dahil edilmesi zorunlu değildir. Güncel PET/BT teknolojisiyle (3D alım ve < 600 ps TOF çözünürlüğü), en az 15 dakika (tercihen daha uzun) görüntüleme süresi önerilmektedir.

Foton yoğunluğunun düşük olduğu durumlarda hem Y-90 Bremsstrahlung SPECT hem de Y-90 PET, tedavi sonrası hemen görüntüleme yapılarak fayda sağlayabilir; zira fiziksel bozunma nedeniyle günlük sayım oranında yaklaşık %30 azalma olur. Ancak öncelik her zaman hasta güvenliğinde olmalıdır. Femoral arter kateterizasyonundan sonra, hastanın serbestçe yürüyebileceği ertesi günü beklemek daha güvenli olabilir. Daha fazla gecikmeden kaçınılmalıdır. Radyal arter kateterizasyonunda ise bu önlem gerekli olmayabilir ve Y-90 taraması aynı gün yapılabilir.

2.13. Tedavi Sonrası Dozimetri

Y-90 Bremsstrahlung SPECT tabanlı dozimetri, niceliksel Y-90 SPECT görüntülemeye dayanır. Fakat Bremsstrahlung enerji spektrumu, tipik SPECT görüntüleme maddelerinden farklı olduğu ve geniş bir enerji aralığında kesintisiz düşük düzeyli Bremsstrahlung foton emisyonları sunduğu için zorluklar içerir. Tek bir enerji zirvesinin yokluğu, düşük sayım oranı ve yüksek saçılımı nedeniyle, genellikle geniş bir enerji penceresi kullanılır. Genelde yüksek veya orta enerjili kolimatörler kullanılır, bu sayede Bremsstrahlung spektrumundaki yüksek enerjili fotonlar da tespit edilebilir.

Y-90'ın düşük sayıda pozitron emisyonu gürültülü bir görüntüye sebep olur. Tc-99m SPECT'ten farklı olarak, Y-90 PET rekonstrüksiyon protokolünün optimize edilmesi gürültüyü yeterince azaltmaz [45,97]. Ek filtreleme olmadan, TOF ve çözünürlük iyileştirme ile yapılan rekonstrüksiyon tercih edilir. Ancak bu duruma rağmen, PET/BT'nin yüksek duyarlılığı ve TOF özelliği sayesinde, Y-90 mikrokürelerinin görüntülenmesi ve dozimetri ölçümleri mümkündür [28,88]. Ayrıca Y-90 PET/BT, Bremsstrahlung SPECT/BT ile karşılaştırıldığında daha üstün uzaysal rezolüsyon sunar [98]. Birçok çalışma Y-90 PET'in TARE sonrası tercih edilen görüntüleme ve dozimetri tekniği olarak kullanılmasını desteklemektedir [99–101]. Ancak, Y-90 PET mevcut değilse, doz dağılımını görsel olarak değerlendirmek için Bremsstrahlung SPECT kabul edilebilir bir alternatiftir [102]. PET ile Y-90 görüntülemesi daha üstün gözükse de SPECT daha uygun maliyetli ve dünya çapında daha yaygın bulunan bir cihazdır [103]. Ayrıca bu çalışmalar uçuş zamanı (TOF) özelliğine sahip olan PET cihazlarıyla yapılmış olup TARE uygulayan pek çok merkezde mevcut değildir [45,104]. Bu nedenle, Y-90 Bremsstrahlung SPECT görüntülemeye dayalı kişiselleştirilmiş dozimetri çalışmaları hâlâ önemlidir ve gerekli görülmektedir [105].

2.14. Tedavi Yanıt Değerlendirilmesi

TARE'den sonra klinik ve biyokimyasal değerlendirme, genellikle önemli yan etkiler için 1-2 ay sonra yapılır. Tümör yanıtının görüntüleme değerlendirmesi ise TARE'den 1-3 ay sonra başlayıp, sonrasında her 2-3 ayda bir yapılmalıdır. Hastanın tanısına göre PET, kontrastlı MR veya kontrastlı BT ile görüntüleme takibinde tercih edilir [106,107]. Tümörün yetersiz tedavisi olasılığı varsa, yeniden tedavi ihtiyacı takip sırasında değerlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Mayıs 2015-Mart 2024 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer malignitesi nedeniyle cam veya reçine Y-90 mikroküreler ile TARE tedavisi uygulanmış 51 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçim kriterleri olarak şunlar belirlendi:

- Tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT, tedavi sonrası Y-90 PET/BT veya PET/MR ile tedavi sonrası Y-90 SPECT/BT görüntülemeleri optimal olarak yapılmış olanlar,
- Anjiyografik olarak hem simülasyon çalışmasında hem de TARE tedavisi esnasında aynı kateter konumu ve pozisyonuna sahip olanlar.

Dışlanma kriteri ise şöyleydi:

- Anjiyografik olarak intrahepatik arter enjeksiyonunun arteriyel dal bifurkasyonuna yakın olması veya simülasyon ile TARE tedavisi arasında uzun zaman geçmiş olması gibi sebeplerle simülasyon ve tedavi sonrası mikroküre dağılımlarında görsel olarak bariz fark saptananlar,
- Tümörlerinde mikroküre tutulumu yetersiz olanlar,
- Lezyon konturlaması optimal yapılamayan yaygın infiltratif lezyonlara sahip olanlar.

Seçilen 51 hastanın TARE tedavisi öncesi yapılan Tc-99m MAA SPECT/BT ve TARE tedavisinden sonra yapılan Y-90 PET/BT, Y-90 PET/MR ve Y-90 SPECT görüntüleri PACS arşivinden indirildi. Simplicit90Y™ (Mirada Medical Ltd, Oxford, GB; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) yazılımı kullanılarak her üç görüntülemeden hem multi-komparman hem de voksel tabanlı dozimetrik hesaplamaları yeniden gerçekleştirildi. Elde edilen Tc-99m MAA simülasyon görüntüleme dozimetri (TÖ-MAA-DOZ) sonuçları ile tedavi sonrası Y-90 PET (TS-PET-DOZ) ve Y-90 SPECT/BT (TS-SPECT-DOZ) ile elde edilen dozimetri sonuçları karşılaştırıldı.

3.2. Görüntüleme Süreçleri ve Protokolleri

3.2.1. Tedavi Öncesi Tc-99m MAA Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi

Tedavi sürecinin simülasyonu ve dozimetrik planlama amacıyla her hastaya Tc-99m MAA ile hepatik arter perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Bu işlem için önce hepatik anjiyografi ile tümör beslenmesini en iyi sağlayan hepatik arteriyel daldan 2.5 ml serum fizyolojik içinde 111-185 MBq Tc-99m MAA enjekte edildi. Anjiyografinin sonlandırılmasından sonra yaklaşık 1 saat içerisinde SPECT/BT tarayıcı (Siemens Symbia T16 model, Siemens, ABD) ile planar tüm vücut tarama ve ilaveten toraks-batını içine alacak şekilde SPECT/BT görüntülemeleri yapıldı. Görüntülemede düşük enerjili genel amaçlı kolimatör ve 140 keV fotopik değerinde %15 pencere genişliği ve saçılma düzeltmesi (scatter correction) için ikili enerji penceresi tekniği kullanıldı. Tüm vücut planar görüntü taraması 256x1024 matriks boyutunda ve 17 cm/sn hızında ön ve arka görüntüler alınacak şekilde yapıldı. Ardından step and shoot modunda, 128x128 matris boyutu ile frame başına 20 saniye olacak şekilde toplam 32 frame'de, yarım rotasyonlu (180°) SPECT/BT görüntüleme yapıldı. BT görüntüleme düşük tüp akımı ile yapıldı

ve hem atenüasyon düzeltilmesi için hem de füzyon görüntü oluşturmak için anatomik haritalama amacıyla kullanıldı.

3.2.2. Tedavi Sonrası Y-90 SPECT/BT ve Y-90 PET Görüntülemeleri

Tedavi günü hastaya tekrar hepatik anjiyografi yapıldı. Önceki simülasyon çalışmasında Tc-99m MAA uygulanmış olan arter segmentinden, kateter ucu aynı konum ve pozisyonda olacak şekilde konseyde kararlaştırılmış olan miktarda Y-90 mikroküre enjeksiyonu uygulanarak radyonüklit tedavi prosedürü tamamlandı. Tedaviden sonra radyofarmasötüğün karaciğerde tümör ve parankim dağılımını konfirme etmek ve post-terapi dozimetri hesaplamalarını yapmak amacıyla en geç 24 saat içinde (genellikle ilk birkaç saatte) hastaya ardışık SPECT/BT ve PET görüntülemeler yapıldı. SPECT ve PET görüntüleme sırası cihazların yoğunluğuna göre değişebiliyordu.

SPECT/BT görüntüleme Y-90 radyonüklitin bozunması esnasında sekonder olarak oluşan Bremsstrahlung ışınları vasıtasıyla yapıldı. Bunun için orta enerjili kolimatör kullanıldı ve cihaz %15 pencere genişliğinde 110 keV fotopik değerine ayarlandı. Önce tüm vücut planar görüntüleme ve akabinde batını kapsayan SPECT/BT görüntülemeleri yapıldı. Tüm vücut taraması 256x1024 matriks boyutunda ve 25 cm/sn hızda yapıldı. Ardından step and shoot modunda, 128x128 matris boyutu ile frame başına 20 saniye olacak şekilde toplam 32 frame’de, yarım rotasyonlu (180°) SPECT/BT görüntüleme yapıldı. BT görüntüleme düşük tüp akımı ile yapıldı ve hem atenüasyon düzeltilmesi için hem de füzyon görüntü oluşturmak için anatomik haritalama amacıyla kullanıldı.

Y-90 PET görüntüleme PET/MR cihazında (Signa PET/MRI, GE Healthcare, ABD) ya da PET/BT cihazında (DST 710 PET/BT, GE Healthcare, ABD) yapıldı. Her iki cihazda da TOF (time-of-flight) özelliği mevcuttu. PET görüntülemeler tüm karaciğeri içine alacak şekilde tek yatak pozisyonunda üst batına yönelik olarak 20 dakika süreyle elde edildi. PET/MR’da 256x256 matrikste alınmış olan statik tipteki PET ham görüntüleri OSEM algoritması temelli (VUE Point FX, GE Healthcare), Sharp IR point-spread fonksiyon (PSF) katkılı, 28 subset, 2 iterasyon ve 5-mm filtre eşik değeri ile rekonstrükte edilerek üç uzaysal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) kesitler elde edildi. MR görüntüleme ise aksiyel T1A LAVA-FLEX (liver acquisition with volume acceleration), yağ baskılı ve yağ baskısız aksiyel T2A PROPELLER (periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction), b50, b400 ve b1000 değerinde aksiyel DWI (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ve ADC (görünür diffüzyon katsayısı) parametrik haritalama sekansları eşliğinde gerçekleştirildi. MR tabanlı 4 segmentli Dixon yöntemi kullanılarak PET görüntülerinde atenüasyon düzeltilmesi yapıldı. PET/BT’de 192x192 matriks elde edilmiş olan statik tipteki ham PET görüntüleri OSEM algoritması temelli (VUE Point FX, GE Healthcare), Sharp IR point-spread fonksiyon (PSF) katkılı, 24 subset, 3 iterasyon ve 5-mm filtre eşik değeri ile rekonstrükte edilerek üç uzaysal düzlemde (aksiyel, koronal ve sagittal) kesitler elde edildi. BT görüntülemesi düşük doz tüp akımı ile yapıldı ve atenüasyon düzeltme ile füzyon görüntü oluşturma amaçlı kullanıldı.

3.3. Akciğer Şant Oranı ve Dozimetri Hesaplamaları

Tedavi öncesi Tc-99m MAA tüm vücut planar görüntüleri üzerinden, karaciğer ve akciğerlerin ön ve arka görüntülerindeki aktivite sayımlarının geometrik ortalaması alınarak aşağıdaki formül ile akciğer % şant oranı (LSF) hesaplandı:

$$LSF = \frac{\sqrt{\text{akciğer}_{\text{anterior}} * \text{akciğer}_{\text{posterior}}}}{\sqrt{\text{akciğer}_{\text{anterior}} * \text{akciğer}_{\text{posterior}} + \sqrt{\text{karaciğer}_{\text{anterior}} * \text{karaciğer}_{\text{posterior}}}}}$$

Simplicit90Y™ (Mirada Medical Ltd, Oxford, GB; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) dozimetri yazılımı kullanılarak a) TÖ-MAA-DOZ (tedavi öncesi simülasyon Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi), b) TS-PET-DOZ (tedavi sonrası PET/BT veya PET/MR ile yapılan dozimetri), c) TS-SPECT-DOZ (tedavi sonrası SPECT/BT dozimetrisi) yapıldı. Bunun için bahse konu hibrit görüntülemelerin kendi radyolojik komponentleri (BT veya MR) üzerinden tüm karaciğer dokusu ile karaciğer içerisindeki tüm malign ve non-malign lezyonların ilgi hacimleri (VOI) çizildi. Radyonüklit partiküllerin karaciğer içerisinde dağılmış olduğu “perfüze alan” çizimleri ise sintigrafik komponentler (SPECT veya PET) üzerinden manuel olarak ve gereklilik halinde anatomik Couinaud hepatik segment sınıflaması da göz önünde bulundurularak yapıldı. Perfüze alan hacimleri her üç görüntülemeye de aynı olacak şekilde ayarlandı.

Perfüze alan içerisinde kalan malign tümöral lezyonlar (hedef tümörler) esas olarak hibrit nükleer tıp görüntülemelerinin BT veya MR komponentleri kullanılarak çizilse de tümörlerin daha doğru çizilebilmesi adına hastaların tedavisi öncesinde yapılmış olan tanısal PET, MR ve kontrastlı BT gibi diğer görüntülemeleri de dikkate alındı. Tümörlerdeki nekrotik kısımlar hedef tümör çizimlerine dahil edilmedi. Multifokal tümörlerde perfüze alan içerisindeki tüm tümöral odakların hacimleri toplanarak tek bir kümülatif tümör hacim komponenti olarak dozimetrik hesaba katıldı. Sonuçta perfüze alan hacimlerinde olduğu gibi hedef tümör hacmi için her üç görüntüleme için aynı hacim değerleri elde edilecek şekilde çizimler yapıldı (Şekil 2).

Şekil 2. Dozimetri örneği (Füzyon görüntüleri üstte, segmentasyon görüntüleri altta)



Simplicit90Y uygulamasının Boolean işlemleri fonksiyonu kullanılarak tüm karaciğer hacminden hedef tümörler, canlı olmayan ve nekrotik dokular ile perfüze alan dışında kalan diğer malign ve non-malign lezyonların hacimleri çıkartılarak karaciğerin sağlıklı parankim dokusu ayrı bir kompartman olarak elde edildi.

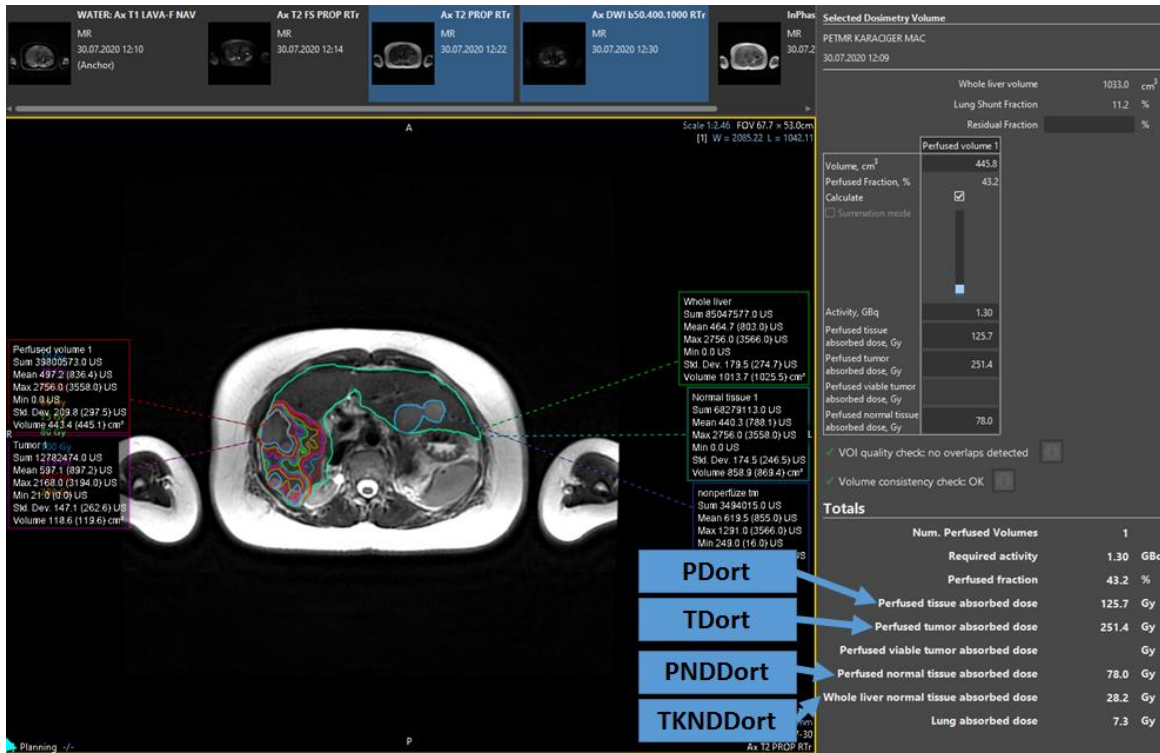
Son olarak simülasyon Tc-99m MAA planar görüntülerinden hesaplanmış olan % akciğer şant oranı ve hastalara uygulanmış olan Y-90 mikroküre aktivite değerleri de programa girilerek dozimetri sonuçları elde edildi.

Multi-kompartman dozimetri sonuçları 4 ayrı karaciğer kompartmanının ortalama doz değerlerini veriyordu (Şekil 3):

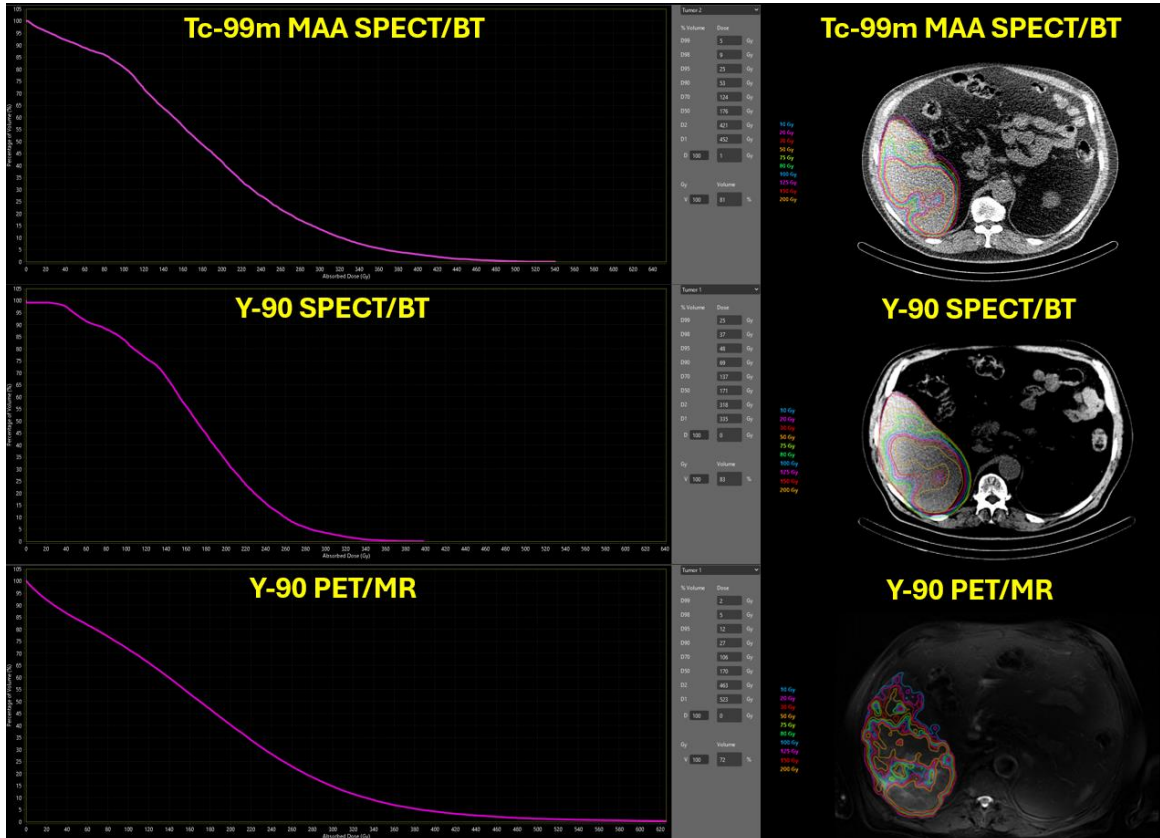
- Tümör dozu ortalaması (TD_{ort}): Perfüze alan içerisindeki tüm hedef tümörlerin (kümülatif) aldığı ortalama doz değeri
- Perfüze alan doz ortalaması (PD_{ort}): Perfüze alanın aldığı ortalama doz değeri (Perfüze alanın tamamı; hedef tümörler ve sağlıklı parankim dahil)
- Perfüze alan normal doku ortalama dozu ($PNDD_{ort}$): Perfüze alan içerisindeki sağlıklı karaciğer parankiminin aldığı ortalama doz değeri
- Tüm karaciğerin normal doku dozu ortalaması ($TKNDD_{ort}$): Tüm karaciğerin sağlıklı parankiminin aldığı ortalama doz değeri

Simplicit90Y uygulamasının LDM (Yerel birikim metodu) tabanlı vokselle tabanlı dozimetrisi ile hedef tümörlere ait doz-hacim histogramları (DVH) elde edildi (Şekil 4). DVH'lardan ölçülen çeşitli D_{Hacim} (D_2 , D_5 , D_{50} , D_{70} , D_{95} ve D_{98}) dozları analiz edildi. Ayrıca bunlardan “(D_2 - D_{98})/ D_{50} ” formülüyle homojenite indeksi (HI) değerleri hesaplandı ve analiz edildi.

Şekil 3. Multi-kompartman dozimetri sonuç sayfası örneği (Cam mikroküre uygulanmış bir hastaya ait)



Şekil 4. Voksel tabanlı dozimetri örneği (Doz-hacim histogramı solda, izokontür çizgileri sağda)



3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı (sürüm 27, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri, normal ve normal dağılmayan sürekli veriler için sırasıyla ortalama (standart sapma) ve medyan (interkuartil aralık) olarak rapor edildi. Kategorik değişkenler için frekanslar ve yüzdeler belirtildi. Üç görüntülemeyle elde edilen ortalama tümör ve normal parankim dozlarının uyumluluklarının değerlendirilmesi için Bland-Altman analizi kullanıldı. Limits of agreement (LoA, anlaşma sınırları) dışında kalan farklılıkların oranının %5 altında olması tekrarlanabilirlik için yeterli kabul edildi [108]. Multi-kompartman dozimetri ile elde edilen ortalama tümör ve parankim dozları ile voksel tabanlı dozimetri ile elde edilen tümöral D_{Hacim} dozlarının verilerinin uyumlulukları (agreement) sınıf içi korelasyon katsayıları (ICC) ile değerlendirildi (karışık etkiler - tek ölçüm - mutlak uyum modeli). 0.5'in altındaki ICC değerleri zayıf, 0.5-0.75 orta, 0.75-0.9 iyi ve 0.9 üstü mükemmel uyum kabul edildi [109]. Voksel tabanlı dozimetri ile elde edilen HI değerlerinin karşılaştırması için Friedman testi kullanıldı. Post-hoc ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Cam ve reçine uygulanmış gruplar arasındaki HI değerlerindeki farklar Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Popölasyon Bilgileri ve Ana Dozimetrik Veriler

Çalışmaya dahil edilen Mayıs 2015-Mart 2024 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer malignitesi nedeniyle her biri birer seans TARE tedavisi almış 51 hastanın 41'ine cam mikroküre, 10'una ise reçine mikroküre uygulanmıştı. Tedavi sonrası Y-90 PET görüntülemeleri 40 hastada PET/MR, 11 hastada ise PET/BT cihazı ile yapılmıştı. 32 hasta metastatik karaciğer hastalığı, 19 hasta ise HCC tanılarına sahipti. Temel hasta özellikleri ve tedavi prosedürleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tedavi öncesi simölasyon Tc-99m MAA SPECT/BT görüntülemeden tedaviye dek geçen zaman süresi ortalca 19 gün (7-35) idi. 51 hastaya uygulanan ortalca Y-90 mikroküre aktivite miktarı 2,1 GBq (0,4-7) idi. Tc-99m MAA SPECT'in planar görüntüleri üzerinden hesaplanan akciğer şant oranı ortalama $8,6 \pm 6$ idi ve ortalama akciğer absorbe dozu $11,6 \pm 11$ Gy olarak hesaplandı. Ortalama perfüze alan hacmi $1102,4 \pm 564$ cm³; perfüze alan içerisindeki kümülatif hedef tümör hacmi $353,4 \pm 440,2$ cm³; perfüze alan normal doku hacmi ise $749 \pm 435,7$ cm³ olarak hesaplanmıştı. Perfüze alanın aldığı ortalama doz (PD_{ort}) $107,3 \pm 54$ Gy olarak ölçüldü.

Tablo 4. Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı	Yüzde (Toplam 51 hasta)
Yaş, ortalca(IQR)	62(30-83)	
Cinsiyet (n)		
Erkek	28	%54,9
Kadın	23	%45,1
Tümör tipi (n)		
HCC	19	%37,3
Metastatik kolorektal karsinom	13	%25,5
Metastatik NET	10	%19,6
Primeri bilinmeyen adenokarsinom metastazı	3	%5,9
Metastatik meme kanseri	3	%5,9
Metastatik üveal malign melanom	1	%2,0
Metastatik feokromasitoma	1	%2,0
Metastatik mide kanseri	1	%2,0
Mikroküre türü (n)		
Cam	41	%80,4
Reçine	10	%19,6
Tedavi planı (n)		
Lober	41	%80,4
Bisegmenter	10	%19,6
Tedavi alanı (n)		
Sağ lob	35	%68,6
Sol lob	16	%31,4
Tedavi öncesi simölasyon görüntülemesi (n)		
Tc-99m MAA SPECT/BT	51	
Tedavi sonrası Y-90 görüntülemesi (n)		
PET/MR	40	%78,4
PET/BT	11	%21,6
Tedavi sonrası Y-90 SPECT/BT görüntülemesi (n)	51	

4.2. Üç Görüntülemeyle Elde Edilen Dozimetri Verilerinin Karşılaştırılması

Tüm hastaların(n=51), üç görüntülemeye de yapılmış dozimetrisi sonucunda elde edilmiş olan ortalama tümör dozu (TD_{ort}), perfüze normal doku dozu ($PNDD_{ort}$) ve tüm karaciğer normal doku dozlarının ($TKNDD_{ort}$) ortalama ve standart sapmaları Tablo 5'te gösterilmiştir. Mikroküre türlerine göre TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ortalama ve standart sapma değerleri de Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Yönteme göre TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Gy cinsinden ortalama ve standart sapmaları

Modalite (n=51)	TD_{ort} (ortalama $\pm$ SS)	$PNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)	$TKNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)
TÖ-MAA-DOZ	226,6 $\pm$ 104,6	68,1 $\pm$ 48,7	29,6 $\pm$ 18,1
TS-SPECT-DOZ	175,1 $\pm$ 77,1	80,8 $\pm$ 44,5	35,7 $\pm$ 20,3
TS-PET-DOZ	227,7 $\pm$ 100,4	64,9 $\pm$ 48,2	27,6 $\pm$ 17,5

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR)

Tablo 6. Mikroküre tipine göre TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Gy cinsinden ortalama ve standart sapmaları

Modalite(n=51)	Cam mikroküre, n=41			Reçine mikroküre, n=10		
	TD_{ort} (ortalama $\pm$ SS)	$PNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)	$TKNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)	TD_{ort} (ortalama $\pm$ SS)	$PNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)	$TKNDD_{ort}$ (ortalama $\pm$ SS)
TÖ-MAA-DOZ	226,5 $\pm$ 95,5	73,5 $\pm$ 47,7	32,8 $\pm$ 18,2	227 $\pm$ 142,3	46 $\pm$ 49,1	16,6 $\pm$ 11,1
TS-SPECT-DOZ	181 $\pm$ 77,3	85,8 $\pm$ 39,7	39,2 $\pm$ 20,5	151,1 $\pm$ 75,8	60,4 $\pm$ 58,7	21 $\pm$ 10,9
TS-PET-DOZ	231,5 $\pm$ 93,3	67,6 $\pm$ 37	30,3 $\pm$ 17,9	212 $\pm$ 130,5	53,6 $\pm$ 81,5	16,7 $\pm$ 11,2

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR)

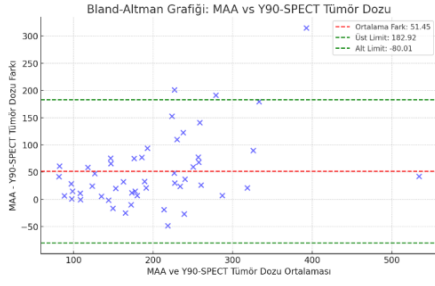
Tüm hastaların (n=51), üç görüntülemeye de yapılmış dozimetrisi sonucunda elde edilmiş olan TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Bland-Altman Grafikleri Şekil 5'te gösterilmiştir. Hepsinde LoA (limits of agreement, anlaşma sınırları) dışında kalan 3 değer saptanmış olup (%5,88) LoA değerleri grafiklerde sunulmuştur. Blant-Altman analizlerinin özeti Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Bland-Altman Grafiklerin özeti

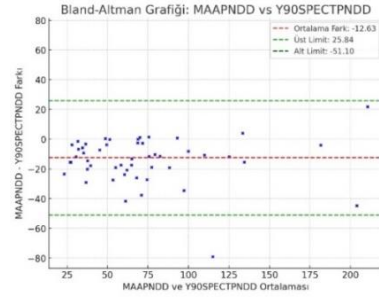
Karşılaştırılan görüntülemeler	TD_{ort} farkı(Gy)	$PNDD_{ort}$ farkı(Gy)	$TKNDD_{ort}$ farkı(Gy)
TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ	51,45 (-80,01; 182,92)	-12,63 (-51,1; 25,84)	-6,05(-22,04; 9,93)
TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	-1,13 (-135,28; 133,03)	3,28 (-55,73; 62,28)	1,95 (-14,64; 18,55)
TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ	-52,58 (-156,86; 51,7)	15,91 (-22,42; 54,23)	8,01(-7,83; 23,85)

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR)

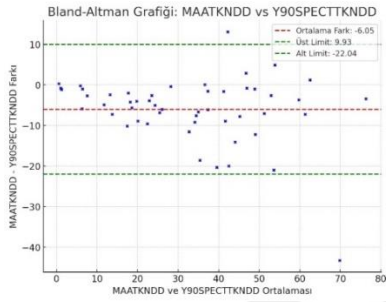
Şekil 5a. TD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ)



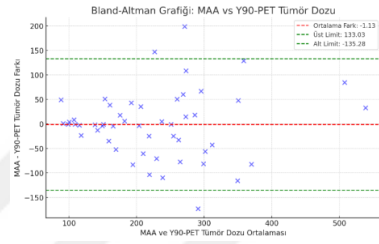
Şekil 5b PNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ)



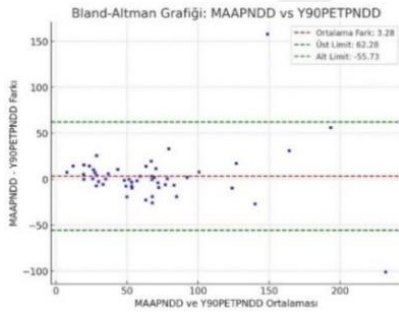
Şekil 5c. TKNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ)



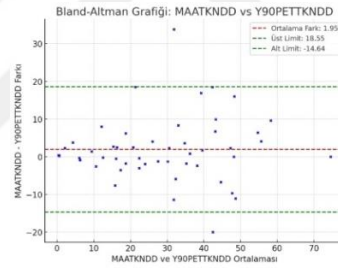
Şekil 5d. TD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ)



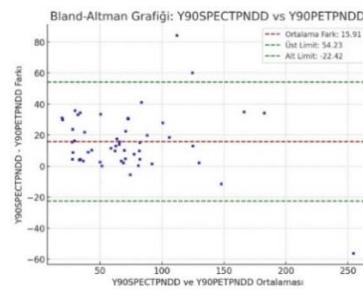
Şekil 5e. PNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ)



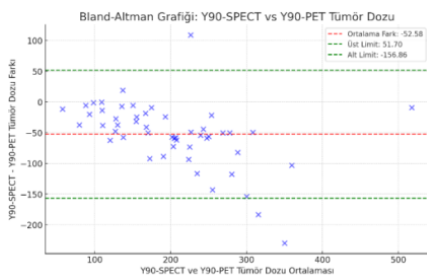
Şekil 5f. TKNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ)



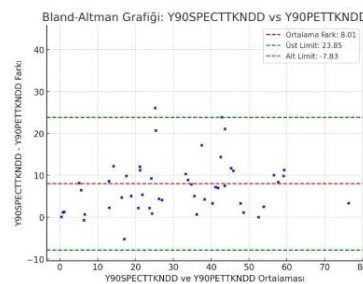
Şekil 5h. PNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ)



Şekil 5g. TD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ)



Şekil 5i. TKNDD_{ort} Bland-Altman Grafiği (TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ)



Tüm hastalar ve ayrı ayrı alt gruplar için hesaplanan TÖ-MAA-DOZ, TS-PET-DOZ ve TS-SPECT-DOZ sonuçlarının birbirleriyle uyumlarını gösteren sınıf içi korelasyon katsayıları (ICC_{agreement}) Tablo 8’de gösterilmiştir. Buna göre her üç görüntüleme yöntemi arasında tüm hastalar ve ayrı ayrı alt gruplar için tümör dozları (TD_{ort}) açısından büyük kısmında orta ile iyi düzeyde uyum saptanmıştır (ICC_{agreement}>0,5). Sadece Y-90 PET/BT ile görüntüleme yapılmış olan alt grupta (n=11), hesaplanan TD_{ort} dozlarının diğerleriyle olan karşılaştırılmalarında anlamlı bir ICC_{agreement} elde edilememiştir (p>0,05). Normal parankim doz değerleri olan PNDD_{ort} ve TKNDD_{ort} karşılaştırmaları ise tüm hastalar ve ayrı alt gruplar için her üç görüntülemeye de iyi uyum göstermiştir (ICC_{agreement}>0,75).

Tablo 8. Tüm hastaların ve alt grupların dozimetrisinde ölçülen TD_{ort}, PNDD_{ort} ve TKNDD_{ort} dozlarının uyumunu araştıran sınıf içi korelasyon katsayıları(ICC_{agreement})

Tc-99m MAA, Y-90 SPECT ve Y-90 PET dozlarının uyumunu gösteren sınıf içi korelasyon (ICC _{agreement}) katsayıları				
	Üçlü uyum* (p value)	TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ (p value)	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ (p value)	TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ (p value)
TD _{ort} (Tüm hastalar, n=51)	.709 (<0.05)	.637(<0.05)	.781 (<0.05)	.704 (<0.05)
TD _{ort} (Cam mikroküre, n=41)	.735 (<0.05)	.670 (<0.05)	.796 (<0.05)	.765 (<0.05)
TD _{ort} (Reçine mikroküre, n=10)	.665 (<0.05)	.583 (.009)	.819 (.001)	.542 (.023)
TD _{ort} (Y-90 PET/BT, n=11)	.388 (.013)	.596 (.005)	.211 (.269)**	.411 (.052)**
TD _{ort} (Y-90 PET/MR, n=40)	.769 (<0.05)	.646 (<0.05)	.887 (<0.05)	.770 (<0.05)
TD _{ort} (HCC, n=19)	.771 (<0.05)	.837 (<0.05)	.747 (<0.05)	.736 (<0.05)
TD _{ort} (Metastaz, n=32)	.666 (<0.05)	.559 (<0.05)	.763 (<0.05)	.679 (<0.05)
PNDD _{ort} (Tüm hastalar, n=51)	.847 (<0.05)	.879 (<0.05)	.804 (<0.05)	.860 (<0.05)
PNDD _{ort} (Cam mikroküre, n=41)	.807 (<0.05)	.854 (<0.05)	.758 (<0.05)	.803 (<0.05)
PNDD _{ort} (Reçine mikroküre, n=10)	.918 (<0.05)	.935 (<0.05)	.883 (<0.05)	.940 (<0.05)
TKNDD _{ort} (Tüm hastalar, n=51)	.860 (<0.05)	.867 (<0.05)	.882 (<0.05)	.834 (<0.05)
TKNDD _{ort} (Cam mikroküre, n=41)	.839 (<0.05)	.846 (<0.05)	.861 (<0.05)	.814 (<0.05)
TKNDD _{ort} (Reçine mikroküre, n=10)	.927 (<0.05)	.921 (<0.05)	.967 (<0.05)	.896 (<0.05)

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR);*Görüntülemelerin üçlü uyum analizi(TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ); **p>0.05

4.3. Görüntüleme Yöntemleri Arasındaki Tümörlere Ait Voksel Tabanlı Dozimetri Sonuçlarının Karşılaştırması

Tüm hastaların(n=51), üç görüntüleme yöntemiyle doz-hacim histogramlarından (DVH) elde edilmiş D2, D5, D50, D70, D95 ve D98 tümör dozu (D_{Hacim}) değerlerinin gray (Gy) cinsinden ortalama ve standart sapmaları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Tüm hastaların üç görüntülemeyle ölçülen D2, D5, D50, D70, D95 ve D98 tümör dozlarının(D_{Hacim}) ortalama ve standart sapmaları

Modalite (Tüm hastalar, n=51)	D2 ort ± SS	D5 ort ± SS	D50 ort ± SS	D70 ort ± SS	D95 ort ± SS	D98 ort ± SS
TÖ-MAA-DOZ	607,4±343,7	498,3±266,3	192,3±95,1	139,3±79,4	68,5±61,4	53,3±60,2
TS-SPECT-DOZ	379,8±189,7	331,1±162,4	159,1±69,7	125,1±57,9	76,1±46,9	64,3±46,2
TS-PET-DOZ	763,7±339,2	596,8±257,5	176,6±97,8	110,1±72,5	34,8±35,2	23,5±28,8

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR); ort=ortalama; SS= standart sapma; Dn=%n tümör hacminin aldığı minimum radyasyon dozu(Gy)

D_{Hacim} değerlerinin ölçüm yöntemleri arasındaki uyumlarını gösteren sınıf içi korelasyon katsayıları ($ICC_{agreement}$) Tablo 10’da gösterilmiştir. D50 ve D70 dozları üç görüntüleme yöntemi arasında iyi uyum göstermiştir ($ICC_{agreement}>0,75$). Ayrıca Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT ile ölçülen D95 ve D98 doz değerleri arasında da iyi uyum saptanmıştır ($ICC_{agreement}>0,75$).

Tablo 10. Tüm hastaların Tc-99m MAA, Y-90 SPECT ve Y-90 PET voksel dozimetrisinde ölçülen tümör D_{Hacim} dozlarının uyumunu gösteren sınıf içi korelasyon katsayıları($ICC_{agreement}$)

D_{Hacim} (Tüm hastalar, n=51)	Üçlü uyum* (p value)	TÖ-MAA-DOZ & TS- SPECT-DOZ (p value)	TÖ-MAA-DOZ & TS- PET-DOZ (p value)	TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ (p value)
D2	0,479 (<0.05)	0,429 (<0.05)	0,629 (<0.05)	0,385 (<0.05)
D5	0,527 (<0.05)	0,479 (<0.05)	0,651 (<0.05)	0,452 (<0.05)
D50	0,754 (<0.05)	0,677 (<0.05)	0,792 (<0.05)	0,782 (<0.05)
D70	0,773 (<0.05)	0,769 (<0.05)	0,755 (<0.05)	0,804 (<0.05)
D95	0,457 (<0.05)	0,775 (<0.05)	0,327 (<0.05)	0,237 (<0.05)
D98	0,413 (<0.05)	0,751 (<0.05)	0,253 (<0.05)	0,165 (<0.05)

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR);*Görüntülemelerin üçlü uyum analizi(TÖ-MAA & TS-SPECT & TS-PET)

Tüm hastalar için her üç görüntüleme yöntemiyle elde edilmiş olan tümörlere ait homojenite indeksi $[HI=(D2 - D98)/D50]$ değerlerinin karşılaştırmaları Tablo 11’de gösterilmiştir.

Üç görüntüleme ile elde edilen tümör HI değerleri Friedman testi ile karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda üç görüntüleme yöntemi ile elde edilen tümörlere ait HI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirledik ($p<0,05$). Buna göre en yüksek tümör HI değerine Y-90 PET ile ulaştık (Y-90 PET>Tc-99m MAA>Y-90 SPECT) (Tablo 11).

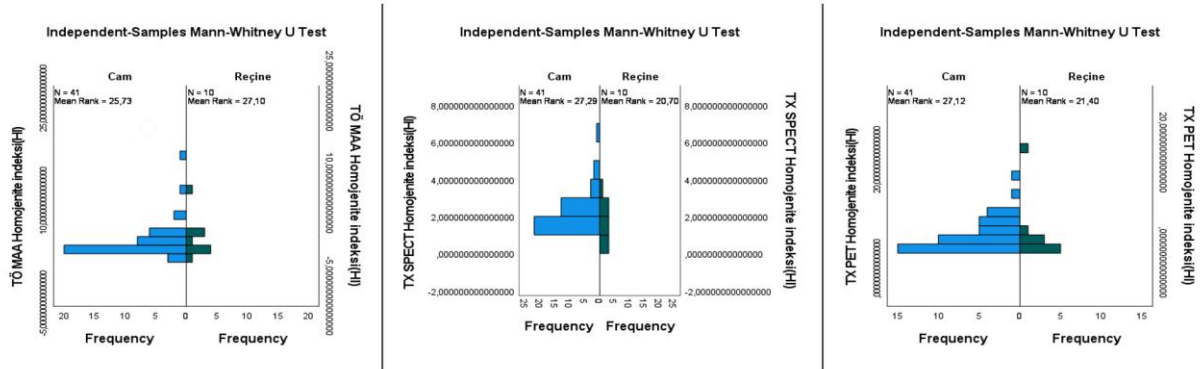
Tablo 11. Tüm hastaların üç görüntüleme yöntemiyle ölçülen tümörlere ait HI(homojenite indeksi) değerleri ile karşılaştırmaları

	HI TÖ-MAA-DOZ	HI TS-SPECT-DOZ	HI TS-PET-DOZ	p değeri	İkili karşılaştırmalar (p değeri)
HI ortanca (IRQ)	2,43 (2,3)	1,71 (1,0)	3,91 (3,6)	<0,05	TÖ-MAA-DOZ & TS-SPECT-DOZ (<0,05) TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ (<0,05) TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ (<0,05)

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR); IRQ=interkuartil aralık

Tümörlere ait HI değerleri, cam ve reçine uygulanmış gruplar arasında karşılaştırılmış olup iki mikroküre türü arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p>0,05$) (Şekil 6).

Şekil 6. Tümörlere ait HI (homojenite indeksi) değerlerinin cam ve reçine mikroküre grupları arasındaki Mann-Whitney U testi ile karşılaştırması(soldan sağa sırasıyla; TÖ-MAA-DOZ, TS-SPECT-DOZ ve TS-PET-DOZ)



5. TARTIŞMA

Karaciğer malignitelerinde TARE tedavisinin kullanımı ve başarısı giderek artmaktadır. Bu başarıda kişiye özgü olarak tümör dokusuna ve karaciğer parankimine verilen radyasyon dozunu belirleyen sintigrafik görüntüleme bazlı dozimetri hesaplamalarının rolü yadsınamaz. Özellikle multi-kompartman dozimetri yöntemlerinin devreye girmesi ile normal karaciğer parankimine toksik etki oluşturmada tümör dokusunun daha etkin olarak ışınlaması mümkün olabilmektedir. Ancak tedaviye hazırlık aşamasında yapılan simülasyon dozimetri hesaplamaları ile tedavi sonrasında gerçekleşen dozimetri hesaplamalarının güçlü ve zayıf yönleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerin birbirleriyle olan uyumları ve doğru ölçüm yetenekleri tedavi planlamasında ve doz-klinik etkinliği ilişkisini ortaya koymada hayati önem taşımaktadır. Bu bağlamda çalışmamızda tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT yöntemi kullanılarak yapılan simülasyon amaçlı dozimetri sonuçları ile ve TARE tedavisi uygulandıktan sonra gerçekleşen Y-90 SPECT ve Y-90 PET dozimetri sonuçlarının birbirleriyle uyumu karşılaştırılmıştır.

Multi-kompartman dozimetri karşılaştırmaları

Multi-kompartman yöntemiyle her üç görüntülemeyle elde ettiğimiz dozimetri hesaplamaları Bland-Altman analizleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Detayları tablodan görüleceği üzere tümör dozu (TD_{ort}) için daha fazla olmak üzere, her üç yöntemde de tümör ve karaciğer parankim dozları ($PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$) arasında geniş güven aralıkları izlenmektedir. Literatürdeki Blant-Altman analizlerinde de benzer şekilde geniş güven aralıkları mevcuttur [13,77,110–112]. Tc-99m MAA ve Y-90 PET ile hesaplanan TD_{ort} doz ölçüm farkları bu çalışmaların sonuçları arasında geniş varyasyonlar göstermiştir. $TKNDD_{ort}$ doz ölçüm farkları ise çalışmalar arasında oldukça yakın sonuçlar vermiş olup bizim çalışmamız da bu sonuçlarla uyumlu bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Literatürdeki farklı çalışmaların Bland-Altman analiz sonuçlarının özeti

Çalışmalar (n=hasta sayısı)	Karşılaştırma	Mikroküre	TD_{ort} (Gy)	$PNDD_{ort}$ (Gy)	$TKNDD_{ort}$ (Gy)
Romanò 2022 (n=86)[77]	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	Cam	63 (-366; 493)	-	-3 (-22; 15)
Haste 2017 (n=73)[110]	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	Cam	-14(-355; 327)	-	0(-15; 15)
Jadoul 2020 (n=137)[13]	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	Cam/reçine	15,5 (- 144; 175)*	-	-1,42 (-15,6; 12,8)
Brosch 2020 (n=10)[111]	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	Reçine	-7,2 (-47,3; 32,9)	-2,1 (-5,5; 1,2)	-
Brosch 2020 (n=10)[111]	TS-SPECT-DOZ & TS-PET-DOZ	Reçine	-47,1 (-98,8;4,6)	-3,1 (-8,9; 2,7)	-
Richetta 2019 (n=10) [112]	TÖ-MAA-DOZ & TS-PET-DOZ	Reçine	-5,8(-79,7; 68,2)	-	0,9 (-7,4; 9,1)

TÖ-MAA-DOZ=tedavi öncesi Tc-99m MAA SPECT/BT dozimetrisi, TS-SPECT-DOZ=tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung SPECT/BT dozimetrisi, TS-PET-DOZ=tedavi sonrası Y-90 PET dozimetrisi (PET/BT veya PET/MR); *En geniş ölçüm farklarını veren cam mikroküre uygulanmış HCC lezyon alt grubu(n=25)

Sınıf içi korelasyon katsayıları (ICC) ile yaptığımız ölçüm uyumu analizlerinde TD_{ort} ölçümlerinde Tc-99m MAA ile Y-90 PET arasında iyi uyum ($ICC_{agreement}: 0,781$) varken, Y-90 SPECT ölçümleri genel olarak daha düşük doz değerleri vermiş olup diğerleriyle orta düzeyde uyum gösterdi (Tablo 8). Buna karşılık $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ için her üç modalite arasındaki ölçüm uyumu oldukça iyi düzeylerde idi ($>0,8$). Jadoul ve arkadaşlarının çalışmasında, Tc-99m MAA ve Y-90 PET ile ölçülen TD_{ort} tüm hasta kohortunda benzer olarak yüksek uyum göstermesine karşılık metastatik karaciğer hastalığı alt grubunda zayıf uyum göstermiştir [13]. Bizim çalışmamızda ise HCC ve metastatik grupların arasında anlamlı bir uyum farkı saptanmadı. Ancak çalışmamızdaki HCC hasta sayımızın metastazlara göre daha az olması bu karşılaştırmada kısıtlayıcı bir durum oluşturmuş olabilir. Aynı çalışmada $TKNDD_{ort}$ ölçümleri ise bizdekiyle benzer olarak iki görüntüleme arasında yüksek derecede uyum göstermiştir [13].

Literatürde Tc-99m MAA ve Y-90 PET dozlarının korelasyonunu karşılaştıran çok sayıda çalışma ise TD_{ort} ölçümleri arasında orta düzeyde korelasyon saptamıştır [49,110,113–116]. Az sayıda hasta içeren iki farklı çalışmada ise yüksek düzeyde korelasyon gösterilmiştir [112,117]. Bu çalışmaların hepsinde ise $TKNDD_{ort}$ dozları için güçlü korelasyon saptanmıştır. Güçlü korelasyon direkt olarak iyi ölçüm uyumunun varlığını göstermese de destekler bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Y-90 SPECT'in TD_{ort} ölçümlerini genel olarak daha düşük bulmasının ve diğerleriyle uyumunun daha zayıf olmasının sebebi yöntemin doğru radyoaktivite ölçümü yapma kabiliyetinin sınırlı olmasıyla açıklanabilir. Brosch ve arkadaşlarının yaptığı fantom çalışmasında aktivite ölçümünün doğruluğunu gösteren geri kazanım katsayısı (recovery coefficient) değerleri, tümörleri temsil edebilecek olan yoğun aktivite içeren kürelerde Tc-99m MAA ve Y-90 PET için %75'in üstünde saptanmışken, Y-90 SPECT için %37 ölçülmüştür [111]. Aynı çalışmada parankimi temsil edebilecek arka-plan aktivite sayımları için bu oranlar üç görüntülemeye de uyumlu (>95) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak TD_{ort} Y-90 SPECT ile genel olarak daha düşük ölçülürken $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ diğerleriyle daha uyumlu olmuştur. Literatürde Tc-99m MAA ile Y-90 SPECT ile ölçülen dozları ve tümör-normal doku aktivite oranlarını (TNR) karşılaştıran pek çok çalışma farklı sonuçlar göstermiştir. Riveira-Martin ve arkadaşları Y-90 SPECT'in Tc-99m MAA'ya göre tümör dozlarını %26 daha az; normal parankim dozlarını ise biraz daha fazla ölçtüğünü saptamış ve iki görüntüleme arasında güçlü korelasyon bulmuştur [87]. Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT arasındaki TNR ölçümlerini karşılaştıran büyük hasta kohortuna sahip bir çalışma iki görüntüleme arasında anlamlı ancak zayıf bir korelasyon bulmuştur [118]. Yakın zamanlı benzer bir çalışma ise TNR oranları arasında orta düzeyde korelasyon göstermiştir [105]. Farklı yöntemler kullanılarak karşılaştırma yapan birkaç çalışmanın sonuçlarında da varyasyonlar saptanmıştır [64,119–121]. Tc-99m MAA ile Y-90 SPECT dozu ölçümlerinin karşılaştırmasında çalışmaların sonuçları arasında gözlenen geniş varyasyonların sebeplerinden birisi merkezler arasındaki dozimetri konturlama aşamasındaki yaklaşım farklılıkları olabilir. Diğer bir sebebi ise Y-90 Bremsstrahlung X-ışınlarının geniş enerji spektrumu nedeniyle belirli bir fotopikinin olmaması ve bu yüzden klinik merkezler arasında standardize edilmiş bir SPECT görüntüleme protokolünün bulunmaması olabilir [87].

Literatürde Y-90 PET ile Y-90 SPECT'i karşılaştıran birkaç fantom çalışmasında PET daha iyi sonuçlar göstermiştir [90,122–124]. Elschot ve arkadaşlarının fantom çalışmasında Y-90

görüntülemeye PET'in SPECT'e kıyasla daha küçük aktivite birikimlerini tespit edebildiği ve daha iyi görüntü kalitesi sunduğu gösterilmiştir [90]. Başka bir çalışmada portal ven trombozlarındaki mikroküre tutulumları Y-90 SPECT'e kıyasla PET ile daha iyi saptanmış, klinik takiplerde de Y-90 PET ile daha uyumlu sonuçlar bulunmuştur [100]. Bizim çalışmamız da hasta bazında Y-90 PET'in Tc-99m MAA ile genel olarak daha yüksek uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. Y-90 SPECT dozimetri sonuçları ise daha büyük farklılıklar göstermiştir. Y-90 PET'in, zayıf pozitron emisyonunun yarattığı zorluklara rağmen, tüm bu sonuçlar ışığında Y-90 SPECT'e kıyasla daha iyi bir tedavi sonrası görüntüleme modalitesi olduğunu düşünmekteyiz. Yine de Y-90 SPECT normal karaciğer parankim dozlarını göstermede, tümör dozlarının aksine, diğerleriyle daha iyi bir uyum içindedir. Bu nedenlerle tedavinin klinik sonuçlarını öngörmek için, PET görüntülemeye ulaşamayan merkezlerde, Y-90 SPECT görüntülemenin kullanılması yeterli olacaktır. Olası ekstrahepatik kaçakların saptanabilmesi için ise PET imkânı olmayan merkezlerde rutin Y-90 SPECT görüntüleme yapmak elzemdir. Her ne kadar nadir olsa da çalışmamızda Y-90 PET ile aktivite tutulumu saptanmayan bazı lezyonların Y-90 SPECT'te zayıf da olsa aktivite tutulumunun görüntülenebildiği vakalar olmuştur. Bu gibi durumlar Y-90'ın pozitron emisyonundaki zayıflığın kendini gösterdiği durumlarda Y-90 Bremsstrahlung SPECT ile kompanse edilebilme olasılığını düşündürmektedir. Bu nedenle PET ve SPECT cihazlarının ikisine de sahip olan merkezlerde hasta uyumu açısından sorun olmadığı sürece hem PET hem de SPECT ile rutin Y-90 görüntülemesi yapılmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız, istatistiksel anlamda da Tc-99m MAA ile elde edilen TD_{ort} , $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Y-90 PET ile daha iyi uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. Ancak bu uyum mükemmel değildir ve hastaların bir kısmında, özellikle tümörler için, ölçüm farkları geniş olmuştur. Bu durumun sebeplerinden birisi tedavi öncesi simülasyon aşaması ile tedavi anjiyografilerinde gerçekleşen kateter pozisyonlarında ve açılanmalarındaki farklılıklardır. Çalışmamızda bu olasılığı olabildiğince dışlama adına Tc-99m MAA ve Y-90 mikroküre uygulamalarında kateter pozisyonunda belirgin farklılık olan hastaları dahi etmemiş olsak da kateterin lümen içindeki ufak açı değişimlerinin bile hemodinamiyi değiştirebildiği bilinmektedir. Diğer bir neden ise Tc-99m MAA simülasyon aşaması ile TARE tedavisi gününe kadar geçen sürede karaciğer vaskülarizasyonunda oluşabilecek interval değişikliklerdir. Bu nedenle bu sürenin mümkün olduğu kadar kısa tutulması doğru planlama yapma açısından önem arz etmektedir. MAA ve mikroküre partikülleri arasındaki fiziksel farklılıklar da dozimetrik öngöründe başlıca sorunlardan birisidir. MAA partikülü mikrokürelere nazaran partikül çapı açısından oldukça heterojen olup 10 ila 90 μm arasında değişen çaplara sahiptir [45,46]. Bu durum, MAA'nın vasküler yatakta mikrokürelere göre daha farklı dağılım göstermesine; küçük boyutlu MAA parçacıklarının kapillerleri aşarak sistemik dolaşıma geçerek akciğer şant ölçümlerinin artmasına sebep olmaktadır [50,51]. Diğer bir farklılığı ise uygulanan MAA partikül sayısının mikrokürelere kıyasla oldukça az olmasıdır. Tüm bunlar tahmini dozlardaki varyasyonların MAA'ya spesifik sebepleri olabilir. Bu durumu aşmak için Tc-99m MAA'ya alternatif olarak kullanılabilecek simülasyon sintigrafi yöntemleri de geliştirilmiştir. Örneğin gama emisyonu bulunan diğer bir TARE ajanı olan Ho-166 mikrokürelerin kendisi ile keşif dozu (scout dose) simülasyon uygulaması önerilmektedir [53,54]. Ayrıca yakın bir zamandaki çalışmada Y-90'ın da keşif dozu ile güvenli ve uygulanabilir bir simülasyon çalışması yapılabileceği öne sürülmüştür [55]. Ancak bu çözümler maliyet ve ulaşılabilirlik açısından

özellikle ülkemiz şartlarında zordur ve henüz tam bir konsensus oluşmamıştır. Tedavi edici mikrokürelerle aynı fiziksel özelliklere sahip (ideal olarak PET radyofarmasötigi), maliyet açısından uygun bir radyofarmasötik geliştirilene dek Tc-99m MAA'nın, ortalama absorbe dozlarını baz alan multi-kompartman dozimetri planlamalarında ideal olmasa da yeterli sayılabilecek kullanışlı bir simülasyon ajanı olduğunu düşünmekteyiz.

Voksel tabanlı dozimetri karşılaştırmaları

Voksel tabanlı dozimetri ile elde edilen D_{Hacim} değerleri ilgi alanının (VOI) %n hacmi kadar kısmının aldığı minimum radyasyon dozunu temsil eder ve doz-hacim histogramları ile gösterilirler. Örneğin perfüze alan içerisinde yerleşimli 100 cm^3 hacme sahip bir tümör için D70 değeri, tümörün en yoğun mikroküre tutulumuna sahip olan 70 cm^3 kadarlık hacminin aldığı minimum dozu (Gy) ifade eder. D100 değeri ise tümörün tamamı içerisinde en az aktiviteye sahip voksel biriminin aldığı radyasyon dozudur. İdeal olarak tümör içerisindeki canlı hücre taşıyan tüm alanların tümörosidal eşik değerin üzerinde radyasyon dozu alması istenir. Bu nedenle örneğin radyasyon onkolojisi alanında eksternal radyoterapiler için tedavi etkinliği açısından tümörün tüm noktalarını kapsayacak şekilde homojen bir ışınlanma dağılımı önerilmektedir [67,75,125]. TARE tedavisinde ise mikroküreler doku içerisindeki vasküler yatakta heterojen dağılım gösterdiği için mükemmel bir homojenite sağlanamamaktadır. Mikroküreler tümör içerisindeki her alana eşit miktarda dağılmayıp kimi yerlerde yüksek, kimi yerlerde düşük radyasyon dozlarına sebep olmaktadır. Bu durum doz-hacim histogramlarıyla gösterilebilmekte olup D70, D95 ve D98 gibi yüzdesel olarak büyük hacme sahip değerler tümör içinde görece en az mikroküre ulaşan “soğuk” kısımların aldığı doz değerlerini ifade ettikleri için daha düşük doz sonuçlarıyla karakterizedir. D2 ve D5 gibi maksimum tutulum gösteren %2 veya %5 hacme sahip voksellerin aldığı minimum dozlar ise oldukça yüksek olmaktadır. Tümör içinde mikrokürelerin heterojen dağılımının sebeplerinden birisi nekrotik dokulardır. Diğer bir sebep ise vaskülarizasyonu azalmış canlı tümör alanlarına mikrokürelerin ulaşamamasıdır. Bu durum “solid stress” kavramıyla açıklanmıştır [126,127]. Bol miktarda hücre dışı matris, koagülasyon nekrozu ve düzensiz anormal hücre kümeleri içeren tümörlerin içerisinde tümör basıncının artıp bitişik damar yapılarını kollabe etmesi tümör içi vaskülarizasyonda azalmalara sebep olmaktadır. Mikrokürelerin ulaşamadığı bu alanlar eğer canlı tümör hücresi içeriyorsa yanıtızlık açısından risk teşkil etmektedir. Bu yüzden canlı kanser hücresi taşıma potansiyeli olan bu “soğuk” alanların alacağı radyasyon doz değerlerinin tedavi yanıtıyla ilişkisi olasıdır [128]. Bu açıdan özellikle D70, D95 ve D98 gibi yüksek hacim doz değerleri önem taşımaktadır. Literatürde bazı çalışmalar voksel tabanlı doz parametrelerinin tedavi yanıtındaki yerini araştırmıştır. Örneğin yakın zaman önce Y-90 SPECT ile yapılmış bir çalışmada tam patolojik nekrozu ön görmede en başarılı parametre D95 dozu olmuştur [129]. Kao ve arkadaşları Y-90 PET dozimetrisiyle yaptıkları çalışmada reçine mikroküre uygulanmış HCC’lerde tam yanıt gösteren lezyonların D70 dozlarının genellikle $>100\text{ Gy}$ olduğunu göstermiştir [76]. Kappadath ve arkadaşları Y-90 SPECT dozimetrisi ile elde edilen ortalama aralıktaki hacim değerlerinin aldıkları dozun (örneğin D50 ve D70) tedavi yanıtıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiğini, ancak uç hacim sınırlarına yaklaştıkça (örneğin D2, D98) bu anlamlılığın azaldığını saptamıştır [66]. Başka bir çalışma farklı voksel tabanlı doz parametrelerinin yanıt öngörmede, ortalama doz yaklaşımı ile benzer olarak, yüksek başarı sağladığını göstermiştir [65]. Bu anlamda voksel tabanlı dozimetri ile elde edilen doz

parametreleri dikkate değerdir. Ancak voksel tabanlı dozimetrisinin doz-yanıt ilişkilerine katkısı konusunda fikir ayrılıkları da mevcuttur [63].

Çalışmamızda voksel tabanlı dozimetri parametreleri için de tedavi öncesi simülasyon sintigrafisi ve tedavi sonrası Y-90 görüntülemeleriyle ölçülen dozların uyumunu karşılaştırdık. Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT arasındaki ikili karşılaştırmada D70, D95 ve D98 doz ölçümleri iyi uyum göstermiştir ($ICC_{\text{agreement}} > 0,75$) (Tablo 10). Bu değerlerin uyumu, TD_{ort} ölçümünde yakalanan orta düzeyli uyuma ($ICC_{\text{agreement}} > 0,637$) göre daha kuvvetli olsa da bunun sebebinin SPECT görüntülemenin düşük uzaysal çözünürlüğüne bağlı taşma etkileri (spill-in/spill-out) sonucu tümör içindeki yoğun aktiviteyi, daha az mikroküre içeren “soğuk” alanlara taşıması olabileceği düşünülmüştür. Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT arasındaki D2 ve D5 dozlarının zayıf uyum göstermesinin sebebi ise, yoğun aktivite tutulumlarını göstermede zayıf geri kazanım katsayısına (recovery coefficient) sahip olan Y-90 SPECT’in tepe doz değerlerini düşük ölçme kapasitesi olabilir [111]. Tc-99m MAA ve Y-90 PET arasında ise en yüksek uyumu gösteren parametreler D50 ve D70 olmuştur ($ICC_{\text{agreement}}: 0,792$) (Tablo 10). Bu iki değerlerin uyum performansı Tc-99m MAA ve Y-90 PET arasındaki TD_{ort} uyumuna ($ICC_{\text{agreement}}: 0,781$) bir üstünlük göstermemiş olsa da benzer düzeylerdedir. D2, D5, D95 ve D98 doz değerleri ise iki görüntüleme arasında daha zayıf uyum göstermiştir. Bulgularımızla uyumlu olarak literatürde Tc-99m MAA ve Y-90 PET ile ölçülen TD_{ort} , D50 ve D70 dozlarının iyi uyum gösterdiğini ortaya koyan, D5 ve D95 gibi uç konumlardaki D_{Hacim} değerlerinin ise ölçüm uyumunda zayıf kaldığını gösteren başka çalışmalar da mevcuttur [87,112,113,117]. Y-90 SPECT ve Y-90 PET arasında da tümör D70 ve D50 doz ölçümlerinin iyi uyum gösterdiğini saptadık ($ICC_{\text{agreement}}: 0,804$). Bu uyum mükemmel olmasa da Y-90 SPECT ve Y-90 PET arasındaki TD_{ort} uyumuna ($ICC_{\text{agreement}}: 0,704$) kıyasla daha iyi bulunmuştur. Bu sonuçlarla hem Tc-99m MAA hem de Y-90 SPECT ile ölçülen D70 ve D50 değerlerinin, altın standart kabul edilebilecek olan Y-90 PET ile gösterdikleri yüksek uyumdan ötürü, dozimetrik incelemelere dahil edilmesinin klinik yanıt ön görülerinde katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

TARE tedavisinde heterojen dağılımın “solid stress” kavramı ile nekrozlar dışında ilişkilendirildiği diğer bir faktör mikroküre partikül sayılarıdır. Bu konu özellikle cam ve reçine mikroküre türleri arasında hastalara uygulanan partikül sayılarındaki belirgin farklılıklar üzerinden ele alınmaktadır. Örneğin 3 GBq Y-90 aktivitesi için partikül sayısı reçine mikrokürelerde 50 milyon iken cam mikrokürelerde 4 milyondur. Partikül sayısındaki azalmanın doku içerisinde daha az lokasyona mikroküre ulaşmasına ve bunun da mikrodozimetrik heterojeniteye sebep olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır [130–134]. Bu durum cam ve reçine mikroküre türleri için saptanmış olan tedavi yanıtı ve karaciğer toksisitesi eşik değerlerindeki farklılıkları açıklamaktadır. Bununla ilişkili olarak bazı çalışmalar cam ve reçine mikroküreler arasında, aynı etkiyi sağlayacak (tedavi ve toksisite) doz eşik değerlerinde yaklaşık iki kata yakın fark olduğunu göstermiştir [102,135–137]. Bazı çalışmalar ise mikrokürelerin tümör vasküler yatağında kümeler halinde biriktiğini (clustering fenomeni) ve hastaya uygulanan mikroküre partikül sayısının artırılmasının bu kümelerin miktarını ve tümör içerisindeki yaygınlığını değil, yalnızca kümeler içindeki mikroküre partikül yoğunluğunun artmasına sebep olduğunu göstermiştir [138–140]. Hatta mikroküre sayısının artırılmasının, özellikle küçük segmental arter uygulamalarında staza ve hedef dışı dağılıma neden olan embolik bir olaya yol açması da olasıdır [141,142]. Yine bu düşünceyle partikül sayısındaki

değişimlerin parankim ve tümörler arasındaki mikroküre dağılımlarını etkilemesiyle ilişkili olarak Maxwell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipervasküler tümörler için küre başına daha çok aktivite miktarı içeren daha az sayıda partikül (örneğin cam), hipovasküler tümörler için ise tam tersinin (örneğin reçine) daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir [142]. Pasciak ve arkadaşları mikroküre konsantrasyonunun 5000 mikroküre/mL'nin altına düşmedikçe heterojeniteyi yansıtan D70 doz değerinde klinik öneme sahip bir azalmanın beklenmediğini; yalnızca hastalara uygulanan mikroküre sayısı nadiren bu eşiğin altına düştüğünde kümelerin boş kalmaya başlayıp anlamlı bir D70 dozu azalmasına sebep olacağını göstermiştir [133]. TARE uygulamalarında partikül sayısı ile ilişkili diğer bir farklılık tedavi öncesi simülasyon sintigrafisinde de mevcuttur. MAA partiküllerinin Y-90 mikrokürelerle olan belirgin şekil, boyut ve sayı farklılıkları mevcut olup genellikle 300-400 bin civarında Tc-99m MAA partikülü uygulanmakta ve bu rakam her iki mikroküre türüne göre de oldukça düşük kalmaktadır [49]. Bu açıdan Tc-99m MAA ile öngörülen tümör içi mikroküre homojenitesi de problemli bir konu haline gelmektedir.

Çalışmamızda tümör içi partikül dağılımının homojenitesini araştırmak için diğer bir voksel tabanlı dozimetri ölçütü olan HI (homojenite indeksi) değerlerini kullandık. Radyasyon onkolojisi alanında kullanımı olan bu indeks, radyoterapide tedavi etkinliğiyle ilişkili bulunan, hedef alandaki doz homojenliğini analiz etmek için formüle edilmiş basit ve hızlı bir puanlama aracıdır [67,125]. Ancak standart bir formülasyona sahip olmayan bu parametre için farklı HI ölçüm metotları kullanılabilmektedir. Tedavi kalitesinin bir ölçütü olarak stereotaktik radyocerrahi için $HI < 2$, diğer radyoterapi formları için ise $HI < 1$ eşikleri belirlenmiştir [67-70]. TARE tedavisinde bu parametre, bildiğimiz kadarıyla çok az sayıda çalışmada denenmiştir [71,77]. Taswell ve arkadaşları Y-90 SPECT ile yaptıkları bir dozimetri çalışmasında, HI değerinin ortalamasını $7 \pm 6,7$ olarak bulmuş olup " $D5/D95$ " formülüyle hesaplamıştır [71]. Biz ise çalışmamızda tümörler için HI değerlerini " $(D2-D98)/D50$ " formülüyle hesapladık. Hem bizim çalışmamızda hem de Taswell ve arkadaşlarının çalışmasında TARE için ölçülen HI değerleri, mikrokürelerin heterojen dağılımıyla ilişkili olarak, radyasyon onkolojisi alanındaki eşik değerlerin genellikle üzerinde bulunmuştur (Tablo 11). Bu indeksi kullanarak partikül sayısı-heterojenite ilişkisini araştırmak için çalışmamızda iki mikroküre türü arasındaki HI değerlerini karşılaştırdık. Ancak HI değerlerinin cam ve reçine uygulanmış gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini saptadık (Şekil 14). Tüm hastaların üç görüntüleme yöntemiyle ölçülen HI değerlerini karşılaştırdığımızda ise ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini ve HI değerlerinin büyükten küçüğe doğru Y-90 PET > Tc-99m MAA > Y-90 SPECT sıralamasıyla ölçüldüğünü saptadık. Tc-99m MAA ile ölçtüğümüz tümöral HI değerleri Y-90 SPECT ve Y-90 PET arasında konumlanmış bir değer olup, Y-90 PET'e kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür. Bu da tümörler için Tc-99m MAA'nın Y-90 PET'e kıyasla daha homojenize bir görüntü sunduğunu göstermektedir. Ancak MAA'nın düşük partikül sayısı göz önünde bulundurulduğunda Y-90 mikrokürelere göre teorik olarak daha heterojen dağılması beklenebilirdi. Çalışmamızda HI değerleri için hem mikroküre türleri (reçine ve cam) arasında anlamlı fark çıkmamış olmasını, hem de MAA partikülünün düşük partikül sayısına rağmen Y-90 PET'e kıyasla daha homojen görüntülenmiş olmasını, bu cihazların uzaysal rezolüsyonlarının mikroskopik heterojenite farklılıklarını göstermeye yetmemesi olarak yorumlamaktayız [65,83]. Bazı çalışmalar Y-90 PET'in yüksek uzaysal rezolüsyonun makroskopik ve mikroskopik mikroküre dağılımını

yansıtmaya yetebileceğini göstermiş olsa da çalışmamızda mikroskopik heterojeniteyi dolaylı yoldan yansıtabilecek olan cam ve reçine mikroküre dağılım farklılıkları, Y-90 PET ile ölçülen HI değerleri özelinde de gösterilememiştir [130,133]. Ancak reçine mikroküre hasta grubumuzun daha az sayıda olmasının bu sonuçlarda kısıtlayıcı bir faktör olmuş olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Yine de Y-90 PET'in en yüksek HI değerlerini sağlamış olan görüntüleme olması sebebiyle makroskopik heterojenitenin tespitinde en başarılı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan SPECT cihazıyla görüntülenmiş olan Tc-99m MAA ve Y-90 Bremsstrahlung ışınlarının PET'e kıyasla daha düşük olan uzaysal rezolüsyonlarıyla ilişkili olarak gerçekte olandan daha homojenize bir görüntü ve düşük HI değerleri ortaya koyduklarını anlamaktayız. Hatta Bremsstrahlung ışınlarının belirli bir fotopikinin olmamasının yarattığı düşük rezolüsyon ve yüksek saçılım sorunları Y-90 SPECT için bu durumu daha da problemli hale getirdiğini görmekteyiz. Bu açıdan SPECT görüntülemeyle yapılan hem tedavi öncesi simülasyon Tc-99m MAA hem de tedavi sonrası Y-90 Bremsstrahlung görüntülemelerinin, TD_{ort} , D50 ve D70 dozlarını öngörmedeki orta-iyi uyumlarının aksine, HI değerini doğru öngörmede başarısız kaldığını görmekteyiz.

Y-90 PET/MR'in dozimetriye katkıları

Literatürde Y-90 PET/MR ile ilgili yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Fowler ve arkadaşları Y-90 PET/MR ile doz-hacim histogramlarından elde edilen parametrelerin yanıt gösteren kolorektal metastaz lezyonlarını öngörebildiğini göstermiştir [143]. Knešaurek ve arkadaşları Y-90 dozimetrisi için TOF PET/BT ve non-TOF PET/MR'ı karşılaştırdıkları araştırmada fantom çalışmaları sonucunda iki cihazın da Y-90 için kalibrasyonlarının çok yakın ($<1\%$ fark) olduğunu göstermiştir [144]. Aynı çalışmada TARE uygulanmış hasta sonuçlarında ise ortalama karaciğer doz ölçümünde yüksek korelasyon saptanmış ancak PET/MR'ın ortalama $<10\%$ daha az doz ölçümü yaptığı gösterilmiştir. Gurajala ve arkadaşlarının yakın zamanlı yapılmış çalışmasında da benzer olarak non-TOF PET/MR tümör dozlarını $3,6\%$ ve karaciğer dozlarını $5,8\%$ daha düşük ölçmüştür [145]. Kliniğimizde rutinde her hasta için yalnızca PET/BT veya PET/MR'dan birisi ile Y-90 pozitron görüntülemesi yapılmış olduğu için retrospektif çalışmamızda TOF-PET/MR cihazımızı TOF-PET/BT ile Y-90 dozimetri performansı açısından doğrudan karşılaştırmamız mümkün olmamıştır. Esasen olguların çoğunluğunda ($n=40$) PET/MR yapılmış olduğu için bizim sonuçlarımızın genel olarak PET/MR dozimetrisini yansıttığını söylemek yanlış olmayacaktır. Çalışmamızda $PNDD_{ort}$ ve $TKNDD_{ort}$ ölçümlerinin Tc-99m MAA ve Y-90 SPECT ile olan uyumları hem PET/BT hem de PET/MR alt grupları için benzer olarak iyi derecededir ($ICC_{agreement} > 0,8$). TD_{ort} için ise Y-90 PET/MR alt grubunda diğer görüntülemelerle iyi uyum sağlanmış olmakla birlikte ($ICC_{agreement} > 0,75$), Y-90 PET/BT görüntülemesi yapılmış hasta alt grubunda PET dozlarının Y-90 SPECT ve Tc-99m MAA ile uyumu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p > 0,05$). Ancak bu hasta alt grubunda Y-90 SPECT ve Tc-99m MAA arasındaki tümör dozu uyumları da iyi seviyelere ulaşamamıştır ($ICC_{agreement} = 0,596$). Bu nedenle Y-90 PET/BT alt grubundaki karşılaştırmaların güvenilirliğinin hasta sayısının az olması nedeniyle zayıfladığını düşünmekteyiz.

PET/BT'nin avantajları daha iyi atenüasyon düzeltmesi ve daha hızlı tarama süresi iken PET/MR'ın avantajları daha düşük radyasyon dozu, solunum hareketini düzeltmesi ve yüksek çözünürlüklü MR ile daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlamasıdır. MR görüntülemenin BT'ye

kıyasla üstün yumuşak doku kontrast çözünürlüğü, lezyon tespitini iyileştirmeyi sağlar. PET/MR'ın MR komponentinin Y-90 mikroküre birikim alanlarının daha iyi değerlendirilmesinde ve difüzyon ağırlık görüntülerle tümöral, nekrotik ve kistik alanların ayırımında kolaylık sağladığını görmekteyiz. Tedavi gününde bazal bir MR görüntüleme elde edilmiş olması aynı zamanda tedavi sürecine kadar geçen sürede yeni gelişmiş lezyonları saptamada, lezyonların güncel boyutlarını tespit etmede ve tedavi yanıt değerlendirmede avantaj sağlamaktadır. PET/MR'ın diğer bir katkısı yüksek yumuşak doku çözünürlüklü MR ile Y-90 PET'i hasta pozisyonlamasındaki farklılıklardan etkilenmeden kusursuz bir şekilde birleştirerek dozimetrik çizimlerde kolaylık sağlamasıdır. Ancak PET/MR ve PET/BT arasındaki atenüasyon düzeltmesi yöntemlerindeki farklılığın getireceği dozimetrik ölçüm farklılıkları muhtemeldir. Bu açıdan iki görüntüleme arasında yapılmış olan karşılaştırmalı çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup araştırmaya oldukça açıktır.

Çalışmamızın limitasyonlarına gelecek olursak; çalışmamızın retrospektif olması, hasta grubumuzun heterojen olması ve özellikle HCC tanılı grup, reçine mikroküre uygulanmış grup ve Y-90 PET/BT ile görüntülemesi yapılmış gruplardaki kısıtlı hasta sayısı başlıca sınırlayıcı faktörlerimiz olmuştur.

6. SONUÇ

Sonuç olarak günümüz koşullarında TARE tedavisinde özellikle lobar yaklaşımlarda multi-kompartman dozimetri standart yaklaşım olup vokal tabanlı dozimetri hesaplamaları da ilgi odağı haline gelmiştir. Her ne kadar tedavi öncesi simülasyon dozimetrisi ile tedavi sonrası dozimetri hesaplamaları arasında geniş varyasyon izlense de bizim verilerimiz literatüre uyumlu olarak multi-kompartman dozimetrisinde tedavi öncesi Tc-99m MAA simülasyonun amacına uygun sonuçlar verdiğini, tedavi sonrası görüntülemeye ise yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle Y-90 PET'in Y-90 SPECT'e kıyasla daha başarılı olduğunu göstermiştir. Vokal tabanlı dozimetri açısından ise cihazlar arası çözünürlük farklılıklarının daha değişken sonuçlara sebep olduğunu görmekteyiz. Özellikle tümör içi mikroküre dağılım heterojenitesini yansıtan HI değerleri en yüksek olarak Y-90 PET ile ölçülmüş olup Tc-99m MAA SPECT ve Y-90 SPECT'in daha düşük uzaysal çözünürlüklerinden dolayı heterojeniteyi ortaya koymada Y-90 PET'e kıyasla zayıf kaldıkları anlaşılmıştır. Yine de Tc-99m MAA SPECT ve Y-90 SPECT'in D50 ve D70 dozlarını öngörmede başarılı olduğu saptanmıştır. Vokal tabanlı dozimetri ile elde edilen HI, D50 ve D70 gibi parametrelerin ortalama doz yaklaşımı yanında dozimetriyi destekleyici parametreler olarak kullanılmasının klinik katkıları olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, vd. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159:335-349. e15.
2. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and *ex-vivo* models. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241:1639-52.
3. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011;331:1559-64.
4. Saini A, Wallace A, Alzubaidi S, Knuttinen MG, Naidu S, Sheth R, vd. History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *JCM*. 2019;8:55.
5. Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C, Bardies M, Du Y, Gleisner KS, vd. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1976-88.
6. Lam MGEH, Banerjee A, Goris ML, Iagaru AH, Mittra ES, Louie JD, vd. Fusion dual-tracer SPECT-based hepatic dosimetry predicts outcome after radioembolization for a wide range of tumour cell types. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1192-201.
7. Cheng B, Sethi I, Villalobos A, Wagstaff W, Schuster DM, Bercu Z, vd. Determination of tumour dose response threshold and implication on survival in patients with HCC treated with Y90 radiation segmentectomy: a simple semi-quantitative analysis. *Nuclear Medicine Communications*. 2021;42:892-8.
8. Shaaban AM, Rezvani M, Chapman PR. *Diagnostic imaging: oncology*. Elsevier; 2020.
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, vd. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76:681-93.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
11. Zampino MG, Magni E, Ravenda PS, Cella CA, Bonomo G, Della Vigna P, vd. Treatments for colorectal liver metastases: A new focus on a familiar concept. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;108:154-63.
12. Castillón JC, Gordo TA, Bayonas AC, Carretero AC, García-Carbonero R, Pulido EG, vd. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023;25:2692-706.
13. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, vd. Comparative dosimetry between 99mTc-MAA SPECT/CT and 90Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:828-37.
14. Muller JH, Rossier PH. De l'emploi d'isotopes radioactifs artificiels, dans le but d'exercer un effet radio-biologique localisé. *Experientia*. 1947;3:75-6.
15. Bierman HR, Byron RL, Kelley KH, Grady A. Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J Natl Cancer Inst*. 1951;12:107-31.
16. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30:969-77.

17. Ariel IM. Treatment of Inoperable Primary Pancreatic and Liver Cancer by the Intra-Arterial Administration of Radioactive Isotopes (Y90 Radiating Microspheres). *Ann Surg.* 1965;162:267-78.
18. Simon N, Warner RR, Baron MG, Rudavsky AZ. Intra-arterial irradiation of carcinoid tumors of the liver. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1968;102:552-61.
19. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Wilhelm K, Biersack HJ, Risse J. Iodine-131-lipiodol therapy in hepatic tumours. *Methods.* 2011;55:246-52.
20. Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, vd. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:1682-99.
21. Herba MJ, Illescas FF, Thirlwell MP, Boos GJ, Rosenthal L, Atri M, vd. Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90. *Radiology.* 1988;169:311-4.
22. Wollner I, Knutsen C, Smith P, Prieskorn D, Chrisp C, Andrews J, vd. Effects of hepatic arterial yttrium 90 glass microspheres in dogs. *Cancer.* 1988;61:1336-44.
23. Garin E, Palard X, Rolland Y, Le Sourd S, Lepareur N, Ardisson V, vd. 188Re-SSS Lipiodol Radioembolization in HCC Patients: Results of a Phase 1 Trial (Lip-Re-01 Study). *Cancers (Basel).* 2023;15:2245.
24. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, vd. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393-406.
25. Walker LA. Radioactive yttrium 90: A review of its properties, biological behavior, and clinical uses. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1964;2:302-14.
26. Pasciak AS, PhD, Bradley Y, MD, McKinney JM, MD, editörler. *Handbook of Radioembolization: Physics, Biology, Nuclear Medicine, and Imaging.* Boca Raton: CRC Press; 2016.
27. Uribe CF, Esquinas PL, Gonzalez M, Celler A. Characteristics of Bremsstrahlung emissions of 177 Lu, 188 Re, and 90 Y for SPECT/CT quantification in radionuclide therapy. *Physica Medica.* 2016;32:691-700.
28. Selwyn RG, Nickles RJ, Thomadsen BR, DeWerd LA, Micka JA. A new internal pair production branching ratio of 90Y: The development of a non-destructive assay for 90Y and 90Sr. *Applied Radiation and Isotopes.* 2007;65:318-27.
29. d'Abadie P, Hesse M, Louppe A, Lhommel R, Walrand S, Jamar F. Microspheres Used in Liver Radioembolization: From Conception to Clinical Effects. *Molecules.* 2021;26:3966.
30. Smits ML, Nijsen JF, van den Bosch MA, Lam MG, Vente MA, Huijbregts JE, vd. Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2010;29:70.
31. van de Maat GH, Seevinck PR, Elschot M, Smits MLJ, de Leeuw H, van Het Schip AD, vd. MRI-based biodistribution assessment of holmium-166 poly(L-lactic acid) microspheres after radioembolisation. *Eur Radiol.* 2013;23:827-35.
32. Ridouani F, Soliman MM, England RW, Hsu M, Moskowitz CS, Doustaly R, vd. Relationship of radiation dose to efficacy of radioembolization of liver metastasis from breast cancer. *European Journal of Radiology.* 2021;136:109539.

33. 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. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006;17:1251-78.
34. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with ⁹⁰Yttrium Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 2: Special Topics. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006;17:1425-39.
35. Braat AJAT, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, Stothers CL, Frilling A, Deroose CM, vd. Radioembolization with ⁹⁰Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42:413-25.
36. Braat MNGJA, de Jong HW, Seinstra BA, Scholten MV, van den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Hepatobiliary scintigraphy may improve radioembolization treatment planning in HCC patients. *EJNMMI Res*. 2017;7:2.
37. Filippi L, Bagni O, Notarianni E, Saltarelli A, Ambrogi C, Schillaci O. PET/CT with ¹⁸F-choline or ¹⁸F-FDG in Hepatocellular Carcinoma Submitted to ⁹⁰Y-TARE: A Real-World Study. *Biomedicines*. 2022;10:2996.
38. Wong VCK, Yip J, Fragomeli V, Weltman M, Loh H, Le K, vd. Comparison between PSMA PET/CT and MRI for Characterizing Hepatocellular carcinoma: A Real-World Study. *Tomography*. 2023;9:130-8.
39. Wang H, Zhu W, Ren S, Kong Y, Huang Q, Zhao J, vd. ⁶⁸Ga-FAPI-04 Versus ¹⁸F-FDG PET/CT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:693640.
40. Ingenerf M, Grawe F, Winkelmann M, Karim H, Ruebenthaler J, Fabritius MP, vd. Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: Identification of prognostic parameters at ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Diagn Interv Imaging*. 2024;105:15-25.
41. Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg*. 1966;112:337-47.
42. Shankar S, Rammohan A, Rela M, Srinivasan P. Surgical anatomy of segment four of liver and its implications in hepato-biliary surgery and liver transplantation. *Journal of Liver Transplantation*. 2022;6:100076.
43. Bishay VL, Biederman DM, Ward TJ, van der Bom IMJ, Patel RS, Kim E, vd. Transradial Approach for Hepatic Radioembolization: Initial Results and Technique. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;207:1112-21.
44. Braat AJAT, Smits MLJ, Braat MNGJA, van den Hoven AF, Prince JF, de Jong HWAM, vd. ⁹⁰Y Hepatic Radioembolization: An Update on Current Practice and Recent Developments. *J Nucl Med*. 2015;56:1079-87.
45. Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, Strigari L, Flux G, Gear J, vd. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for ^{99m}Tc-MAA pre- and ⁹⁰Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with ⁹⁰Y microspheres. *EJNMMI Phys*. 2021;8:77.
46. Al-Janabi MAA, Yousif ZM, Kadim AHM, Al-Salem AM. A new technique for the preparation of ready-to-use macroaggregated albumin (MAA) kits to be labelled with ^{99m}Tc for lung scanning. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*. 1983;34:1473-8.

47. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with 90Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:559-75.
48. Reinders MTM, Smits MLJ, Van Roekel C, Braat AJAT. Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2019;49:237-43.
49. d'Abadie P, Walrand S, Lhommel R, Hesse M, Jamar F. A Theranostic Approach in SIRT: Value of Pre-Therapy Imaging in Treatment Planning. *JCM*. 2022;11:7245.
50. Elschot M, Nijsen JFW, Lam MGEH, Smits MLJ, Prince JF, Viergever MA, vd. 99mTc-MAA overestimates the absorbed dose to the lungs in radioembolization: a quantitative evaluation in patients treated with 166Ho-microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1965-75.
51. Yu N, Srinivas SM, Difilippo FP, Shrikanthan S, Levitin A, McLennan G, vd. Lung dose calculation with SPECT/CT for ⁹⁰Yttrium radioembolization of liver cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:834-9.
52. d'Abadie P, Walrand S, Goffette P, Amini N, Maanen A van, Lhommel R, vd. Antireflux catheter improves tumor targeting in liver radioembolization with resin microspheres. *Diagn Interv Radiol*. 2021;27:768-73.
53. Braat AJAT, Prince JF, Van Rooij R, Bruijnen RCG, Van Den Bosch MAAJ, Lam MGEH. Safety analysis of holmium-166 microsphere scout dose imaging during radioembolisation work-up: A cohort study. *Eur Radiol*. 2018;28:920-8.
54. Smits MLJ, Dassen MG, Prince JF, Braat AJAT, Beijst C, Bruijnen RCG, vd. The superior predictive value of 166Ho-scout compared with 99mTc-macroaggregated albumin prior to 166Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:798-806.
55. Kokabi N, Webster LA, Elsayed M, Switchenko JM, Chen B, Brandon D, vd. Accuracy and Safety of Scout Dose Resin Yttrium-90 Microspheres for Radioembolization Therapy Treatment Planning: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2022;33:1578-1587.e5.
56. Gaba RC, Zivin SP, Dikopf MS, Parvinian A, Casadaban LC, Lu Y, vd. Characteristics of primary and secondary hepatic malignancies associated with hepatopulmonary shunting. *Radiology*. 2014;271:602-12.
57. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, Verburg F, Hindorf C, Hustinx R, vd. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:67-72.
58. Gray B, Van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, vd. Randomised trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1711-20.
59. Smits MLJ, Elschot M, Sze DY, Kao YH, Nijsen JFW, Iagaru AH, vd. Radioembolization dosimetry: the road ahead. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015;38:261-9.
60. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:1571-93.

61. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, vd. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S3-9.
62. Grégoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer/Radiothérapie.* 2011;15:555-9.
63. Chiesa C, Bardiès M, Zaidi H. Voxel-based dosimetry is superior to mean absorbed dose approach for establishing dose-effect relationship in targeted radionuclide therapy. *Medical Physics.* 2019;46:5403-6.
64. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Spreafico C, Romito R, Morosi C, vd. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres: development of an individualized treatment planning strategy based on dosimetry and radiobiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1718-38.
65. Dewaraja YK, Devasia T, Kaza RK, Mikell JK, Owen D, Roberson PL, vd. Prediction of Tumor Control in ⁹⁰Y Radioembolization by Logit Models with PET/CT-Based Dose Metrics. *J Nucl Med.* 2020;61:104-11.
66. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After 90Y-radioembolization With Glass Microspheres Using 90Y-SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2018;102:451-61.
67. Yan L, Xu Y, Chen X, Xie X, Liang B, Dai J. A new homogeneity index definition for evaluation of radiotherapy plans. *J Applied Clin Med Phys.* 2019;20:50-6.
68. Ballangrud A, Kuo L, Happersett L, Lim S, Li X, Beal K, vd. SU-F-T-613: Multi-Lesion Cranial SRS VMAT Plan Quality. *Medical Physics.* 2016;43:3604-5.
69. Tas B, Durmus IF, Okumus A, Uzel OE. Correlation between heterogeneity index (HI) and gradient index (GI) for high dose stereotactic radiotherapy/radiosurgery (SRT/SRS). Bodrum, Turkey; 2017 [a.yer 13 Ekim 2024]. s. 090004. Geliş tarihi gönderen: <https://pubs.aip.org/aip/acp/article/857229>
70. Saenz D, Paliwal B, Bayouth J. A dose homogeneity and conformity evaluation between ViewRay and pinnacle-based linear accelerator IMRT treatment plans. *J Med Phys.* 2014;39:64.
71. Taswell CS, Studenski M, Pennix T, Stover B, Georgiou M, Venkat S, vd. For Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Microspheres, Dose Volumetrics on Post-Treatment Bremsstrahlung SPECT/CT Predict Clinical Outcomes. *Cancers.* 2023;15:645.
72. Pasciak AS, Bourgeois AC, Bradley YC. A Comparison of Techniques for 90Y PET/CT Image-Based Dosimetry Following Radioembolization with Resin Microspheres. *Front Oncol [Internet].* 2014 [a.yer 19 Ağustos 2024];4. Geliş tarihi gönderen: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00121/abstract>
73. Chiesa C, Mira M, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Sposito C, vd. A dosimetric treatment planning strategy in radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;56:503-8.
74. Pasciak AS, Erwin WD. Effect of Voxel Size and Computation Method on Tc-99m MAA SPECT/CT-Based Dose Estimation for Y-90 Microsphere Therapy. *IEEE Trans Med Imaging.* 2009;28:1754-8.

75. Dean M, Jimenez R, Mellon E, Fields E, Yechieli R, Mak R. CB-CHOP: A simple acronym for evaluating a radiation treatment plan. *ARO*. 2017;28-30.
76. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, vd. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013;3:57.
77. Romanò C, Mazzaglia S, Maccauro M, Spreafico C, Gabutti A, Maffi G, vd. Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma with 90Y Glass Microspheres: No Advantage of Voxel Dosimetry with Respect to Mean Dose in Dose–Response Analysis with Two Radiological Methods. *Cancers*. 2022;14:959.
78. Mikell JK, Kaza RK, Roberson PL, Younge KC, Srinivasa RN, Majdalany BS, vd. Impact of 90Y PET gradient-based tumor segmentation on voxel-level dosimetry in liver radioembolization. *EJNMMI Phys*. 2018;5:31.
79. Watanabe M, Grafe H, Theysohn J, Schaarschmidt B, Ludwig J, Jochheim L, vd. Voxel-Based Dosimetry Predicts Hepatotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Radioembolization with ⁹⁰Y Glass Microspheres. *J Nucl Med*. 2023;64:1102-8.
80. Sandow T, Gimenez J, Nunez K, Tramel R, Gilbert P, Oliver B, vd. Using Voxel-Based Dosimetry to Evaluate Sphere Concentration and Tumor Dose in Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radiation Segmentectomy with Glass Microspheres. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2024;S1051044324004676.
81. Bastiaannet R, Kappadath SC, Kunnen B, Braat AJAT, Lam MGEH, De Jong HWAM. The physics of radioembolization. *EJNMMI Phys*. 2018;5:22.
82. Pacilio M, Amato E, Lanconelli N, Basile C, Torres LA, Botta F, vd. Differences in 3D dose distributions due to calculation method of voxel S-values and the influence of image blurring in SPECT. *Phys Med Biol*. 2015;60:1945-64.
83. Kim TP, Enger SA. Characterizing the voxel-based approaches in radioembolization dosimetry with reDoseMC. *Medical Physics*. 2024;51:4007-27.
84. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, vd. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1570-84.
85. Rong X, Du Y, Ljungberg M, Rault E, Vandenberghe S, Frey EC. Development and evaluation of an improved quantitative ⁹⁰Y bremsstrahlung SPECT method. *Medical Physics*. 2012;39:2346-58.
86. Willowson KP, Tapner M, QUEST Investigator Team, Bailey DL. A multicentre comparison of quantitative (90)Y PET/CT for dosimetric purposes after radioembolization with resin microspheres : The QUEST Phantom Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1202-22.
87. Riveira-Martin M, Akhavanallaf A, Mansouri Z, Bianchetto Wolf N, Salimi Y, Ricoeur A, vd. Predictive value of 99mTc-MAA-based dosimetry in personalized 90Y-SIRT planning for liver malignancies. *EJNMMI Res*. 2023;13:63.
88. Lhommel R, Van Elmbt L, Goffette P, Van Den Eynde M, Jamar F, Pauwels S, vd. Feasibility of 90Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1654-62.

89. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, Ferrari M, Botta F, Guerriero F, vd. Radioembolization of Hepatic Lesions from a Radiobiology and Dosimetric Perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
90. Elschot M, Vermolen BJ, Lam MGEH, De Keizer B, Van Den Bosch MAAJ, De Jong HWAM. Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization. Villa E, editör. *PLoS ONE.* 2013;8:e55742.
91. Carlier T, Eugène T, Bodet-Milin C, Garin E, Ansquer C, Rousseau C, vd. Assessment of acquisition protocols for routine imaging of Y-90 using PET/CT. *EJNMMI Res.* 2013;3:11.
92. Kao Y-H, Steinberg JD, Tay Y-S, Lim GK, Yan J, Townsend DW, vd. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 1: diagnostic reporting. *EJNMMI Res.* 2013;3:56.
93. D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, Coniglio A, Cianni R, Salvatori R, vd. 90Y PET-based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun.* 2012;33:633-40.
94. Bourgeois AC, Chang TT, Bradley YC, Acuff SN, Pasciak AS. Intraprocedural yttrium-90 positron emission tomography/CT for treatment optimization of yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:271-5.
95. Kesim S, Ones T, Eryuksel E, Baltacioglu F, Tureli D, Ozguven S, vd. Unexpected radiation pneumonitis after SIRT with significant decrease in DLCO with internal radiation exposure: a case report. *BMC Medical Imaging.* 2020;20:52.
96. Auditore L, Amato E, Boughdad S, Meyer M, Testart N, Cicone F, vd. Monte Carlo 90Y PET/CT dosimetry of unexpected focal radiation-induced lung damage after hepatic radioembolisation. *Phys Med Biol.* 2020;65:235014.
97. D'Arienzo M, Pimpinella M, Capogni M, De Coste V, Filippi L, Spezi E, vd. Phantom validation of quantitative Y-90 PET/CT-based dosimetry in liver radioembolization. *EJNMMI Res.* 2017;7:94.
98. Pasciak AS, Bourgeois AC, McKinney JM, Chang TT, Osborne DR, Acuff SN, vd. Radioembolization and the Dynamic Role of 90Y PET/CT. *Front Oncol [Internet].* 2014 [a.yer 13 Ekim 2024];4. Geliş tarihi gönderen: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00038/abstract>
99. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to Bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med.* 2011;36:e186-187.
100. Padia SA, Alessio A, Kwan SW, Lewis DH, Vaidya S, Minoshima S. Comparison of Positron Emission Tomography and Bremsstrahlung Imaging to Detect Particle Distribution in Patients Undergoing Yttrium-90 Radioembolization for Large Hepatocellular Carcinomas or Associated Portal Vein Thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013;24:1147-53.
101. Kao YH, Tan AEH, Lo RHG, Tay KH, Tan BS, Chow PKH, vd. Non-Target Activity Detection by Post-Radioembolization Yttrium-90 PET/CT: Image Assessment Technique and Case Examples. *Front Oncol.* 2014;4:11.
102. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, vd. Efficacy and Toxicity Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma with ⁹⁰Y-SIR Spheres: Radiobiologic Considerations. *J Nucl Med.* 2010;51:1377-85.

103. Reinders MTM, Mees E, Powerski MJ, Bruijnen RCG, Van Den Bosch MAAJ, Lam MGEH, vd. Radioembolisation in Europe: A Survey Amongst CIRSE Members. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41:1579-89.
104. Van Elmbt L, Vandenberghe S, Walrand S, Pauwels S, Jamar F. Comparison of yttrium-90 quantitative imaging by TOF and non-TOF PET in a phantom of liver selective internal radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2011;56:6759-77.
105. Villalobos A, Cheng B, Wagstaff W, Sethi I, Bercu Z, Schuster DM, vd. Tumor-to-Normal Ratio Relationship between Planning Technetium-99 Macroaggregated Albumin and Posttherapy Yttrium-90 Bremsstrahlung SPECT/CT. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2021;32:752-60.
106. Shady W, Kishore S, Gavane S, Do RK, Osborne JR, Ulaner GA, vd. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. *Eur J Radiol*. 2016;85:1224-31.
107. Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, vd. Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2013;54:1202-8.
108. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
109. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126:1763-8.
110. Haste P, Tann M, Persohn S, LaRoche T, Aaron V, Mauxion T, vd. Correlation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin and Yttrium-90 Glass Microsphere Biodistribution in Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Review of Pretreatment Single Photon Emission CT and Posttreatment Positron Emission Tomography/CT. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017;28:722-730.e1.
111. Brosch J, Gosewisch A, Kaiser L, Seidensticker M, Ricke J, Zellmer J, vd. 3D image-based dosimetry for Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma: Impact of imaging method on absorbed dose estimates. *Physica Medica*. 2020;80:317-26.
112. Richetta E, Pasquino M, Poli M, Cutaia C, Valero C, Tabone M, vd. PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin 90Y microspheres: Comparison with pre-treatment SPECT-CT 99mTc-MAA results. *Physica Medica*. 2019;64:16-23.
113. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, vd. Partition Model-Based 99mTc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with 90Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med*. 2016;57:1672-8.
114. d'Abadie P, Walrand S, Hesse M, Amini N, Lhommel R, Sawadogo K, vd. Accurate non-tumoral 99mTc-MAA absorbed dose prediction to plan optimized activities in liver radioembolization using resin microspheres. *Physica Medica*. 2021;89:250-7.
115. Jafargholi Rangraz E, Tang X, Van Laeken C, Maleux G, Dekervel J, Van Cutsem E, vd. Quantitative comparison of pre-treatment predictive and post-treatment measured dosimetry for

selective internal radiation therapy using cone-beam CT for tumor and liver perfusion territory definition. *EJNMMI Res.* 2020;10:94.

116. Song YS, Paeng JC, Kim H-C, Chung JW, Cheon GJ, Chung J-K, vd. PET/CT-Based Dosimetry in 90Y-Microsphere Selective Internal Radiation Therapy: Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on 99mTc-MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy. *Medicine.* 2015;94:e945.

117. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, Vauclin S, Guiu B, Mariano-Goulart D, vd. Analysis of differences between 99mTc-MAA SPECT- and 90Y-microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res.* 2019;9:62.

118. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, vd. Predictive Value of ^{99m}Tc-MAA SPECT for ⁹⁰Y-Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors. *J Nucl Med.* 2015;56:1654-60.

119. Wondergem M, Smits MLJ, Elschot M, de Jong HWAM, Verkooijen HM, van den Bosch MAAJ, vd. 99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54:1294-301.

120. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, vd. Systematic Evaluation of Tumoral ^{99m}Tc-MAA Uptake Using SPECT and SPECT/CT in 502 Patients Before ⁹⁰Y Radioembolization. *J Nucl Med.* 2015;56:333-8.

121. Knesaurek K, Machac J, Muzinic M, DaCosta M, Zhang Z, Heiba S. Quantitative comparison of yttrium-90 (90Y)-microspheres and technetium-99m (99mTc)-macroaggregated albumin SPECT images for planning 90Y therapy of liver cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2010;9:253-62.

122. Kubik A, Budzyńska A, Kacperski K, Maciak M, Kuć M, Piasecki P, vd. Evaluation of qualitative and quantitative data of Y-90 imaging in SPECT/CT and PET/CT phantom studies. Garg PK, editor. *PLoS ONE.* 2021;16:e0246848.

123. Yue J, Mauxion T, Reyes DK, Lodge MA, Hobbs RF, Rong X, vd. Comparison of quantitative Y-90 SPECT and non-time-of-flight PET imaging in post-therapy radioembolization of liver cancer. *Medical Physics.* 2016;43:5779-90.

124. Takahashi A, Himuro K, Baba S, Yamashita Y, Sasaki M. Comparison of TOF-PET and Bremsstrahlung SPECT Images of Yttrium-90: A Monte Carlo Simulation Study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018;6:24-31.

125. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick K, Bisht S. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys.* 2012;37:207.

126. Kim H, Yu AR, Lee JJ, Lee Y-J, Lim SM, Kim JS. Measurement of Tumor Pressure and Strategies of Imaging Tumor Pressure for Radioimmunotherapy. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53:235-41.

127. Jain RK. An Indirect Way to Tame Cancer. *Sci Am.* 2014;310:46-53.

128. Allimant C, Kafrouni M, Delicque J, Ilonca D, Cassinotto C, Assenat E, vd. Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2018;29:1662-1670.e4.

129. Pianka KT, Barahman M, Minocha J, Redmond JW, Schnickel GT, Rose SC, vd. Voxel-based tumor dose correlates to complete pathologic necrosis after transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024; 51:3744-3752
130. Walrand S, Hesse M, Chiesa C, Lhommel R, Jamar F. The Low Hepatic Toxicity per Gray of ⁹⁰Y Glass Microspheres Is Linked to Their Transport in the Arterial Tree Favoring a Nonuniform Trapping as Observed in Posttherapy PET Imaging. *J Nucl Med*. 2014;55:135-40.
131. Spreafico C, Maccauro M, Mazzaferro V, Chiesa C. The dosimetric importance of the number of ⁹⁰Y microspheres in liver transarterial radioembolization (TARE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:634-8.
132. Walrand S, Hesse M, Jamar F, Lhommel R. A Hepatic Dose-Toxicity Model Opening the Way Toward Individualized Radioembolization Planning. *J Nucl Med*. 2014;55:1317-22.
133. Pasciak AS, Bourgeois AC, Bradley YC. A Microdosimetric Analysis of Absorbed Dose to Tumor as a Function of Number of Microspheres per Unit Volume in ⁹⁰Y Radioembolization. *J Nucl Med*. 2016;57:1020-6.
134. Pasciak AS, Abiola G, Liddell RP, Crookston N, Besharati S, Donahue D, vd. The number of microspheres in ⁹⁰Y radioembolization directly affects normal tissue radiation exposure. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:816-27.
135. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A, vd. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (⁹⁰Y) microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55:168-97.
136. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, vd. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57:1826-37.
137. d'Abadie P, Hesse M, Jamar F, Lhommel R, Walrand S. ⁹⁰Y TOF-PET based EUD reunifies patient survival prediction in resin and glass microspheres radioembolization of HCC tumours. *Phys Med Biol*. 2018;63:245010.
138. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy. *Phys Med Biol*. 2000;45:1023-33.
139. Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of ⁹⁰Y microspheres in man: Review of four explanted whole livers. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;60:1552-63.
140. Högberg J, Rizell M, Hultborn R, Svensson J, Henrikson O, Mölne J, vd. Heterogeneity of microsphere distribution in resected liver and tumour tissue following selective intrahepatic radiotherapy. *EJNMMI Res*. 2014;4:48.
141. Malone CD, Sandow T. Durable Outcomes Missing for Radiation Segmentectomy with Resin Microspheres. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2023;34:1844-6.
142. Maxwell AWP, Mendoza HG, Sellitti MJ, Camacho JC, Deipolyi AR, Ziv E, vd. Optimizing ⁹⁰Y Particle Density Improves Outcomes After Radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45:958-69.

143. Fowler KJ, Maughan NM, Laforest R, Saad NE, Sharma A, Olsen J, vd. PET/MRI of Hepatic 90Y Microsphere Deposition Determines Individual Tumor Response. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:855-64.
144. Knešaurek K, Tuli A, Kim E, Heiba S, Kostakoglu L. Comparison of PET/CT and PET/MR imaging and dosimetry of yttrium-90 (90Y) in patients with unresectable hepatic tumors who have received intra-arterial radioembolization therapy with 90Y microspheres. *EJNMMI Phys*. 2018;5:23.
145. Gurajala R, Partovi S, DiFilippo FP, Li X, Coppa C, Shah SN, vd. Prospective comparison of positron emission tomography (PET)/magnetic resonance and PET/computed tomography dosimetry in hepatic malignant neoplastic disease after 90Y radioembolization treatment. *J Gastrointest Oncol*. 2024;15:356-67.

