



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TRANSARTERİYEL
RADYOEMBOLİZASYON (TARE) TEDAVİSİ SONRASI
ALINAN Y-90 GÖRÜNTÜLERİ İLE YAPILAN DOZ HESABI
VE TEDAVİ CEVABININ ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Burak DEMİR

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Kemal Metin KIR

ANKARA

2023

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TRANSARTERİYEL
RADYOEMBOLİZASYON (TARE) TEDAVİSİ SONRASI
ALINAN Y-90 GÖRÜNTÜLERİ İLE YAPILAN DOZ HESABI
VE TEDAVİ CEVABININ ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Burak DEMİR

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Kemal Metin KIR**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Karaciğer Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) Tedavisi Sonrası Alınan Y-90 Görüntüleri ile Yapılan Doz Hesabı ve Tedavi Cevabının Öngörölmesindeki Rolü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değarlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 21.04.2022 tarihinde, İ04-203-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Burak Demir

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Karaciğer Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) Tedavisi Sonrası Alınan Y-90 Görüntüleri ile Yapılan Doz Hesabı ve Tedavi Cevabının Öngörülmesindeki Rolü

ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Karaciğer Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) Tedavisi Sonrası Alınan Y-90 Görüntüleri ile Yapılan Doz Hesabı ve Tedavi Cevabının Öngörülmesindeki Rolü

Yazar Burak Demir

Gönderim Tarihi: 14-Ara-2023 11:48AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2258759302

Dosya adı: BD-TEZvfinal.docx (16.44M)

Kelime sayısı: 38855

Karakter sayısı: 254942

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: DR.BURAK DEMİR	Sınav tarihi: 27 / 12 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı	: PROF.DR.K.METİN KIR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE TARE TEDAVİSİ SONRASI ALINAN Y-90 GÖRÜNTÜLERİ İLE YAPILAN DOZ HESABI VE TEDAVİ CEVABININ ÖNGÖRÜLMESİNDEKİ ROLÜ		
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2 ☐ 3

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak		
☒ Kabulüne		
☐ Reddine		
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.N.Özlem KÜÇÜK

Jüri Başkanı

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Prof.Dr.K.Metin KIR

Jüri Üyesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Doç.Dr.Çiğdem SOYDAL

Jüri Üyesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın başından sonuna kadar tüm aşamalarda bilgi birikimi, tecrübesi ve deneyimleri ile bana yol gösteren başta tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Kemal Metin KIR'a, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Nuriye Özlem KÜÇÜK'e, Prof. Dr. Elgin ÖZKAN'a, Doç. Dr. Çiğdem SOYDAL'a ve Doç. Dr. Mine ARAZ'a,

Destekleri ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve tezimin yürütülmesinde değerli katkıları olan değerli radyoloji öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Sadık BİLGİÇ'e, Doç. Dr. Emre Can ÇELEBİOĞLU'na ve Öğr. Gör. Diğdem KURU ÖZ'e,

Analiz sürecinde önemli destekleri ve bana kattığı değerli bilgileri için Prof. Dr. Atilla Halil ELHAN'a,

Asistanlık sürecimde bana dostluk eden ve ihtiyacım olduğunda desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Muhammet Halil BALTACIOĞLU'na, Dr. Gizem SÜTÇÜ'ye, Dr. Ecenur DURSUN'a, Dr. İrem MESÇİ'ye ve Dr. Kerim Altar BAŞ'a,

Tezin gerçekleşmesinde büyük katkıları olan başta Şükrü DOĞAN olmak üzere teknisyenlerimize ve tüm Nükleer Tıp çalışanlarına,

Bu süreçte her zaman destek olan aileme ve dertlerimi sabırla dinleyen kardeşim Dr. Fatih DEMİR'e teşekkür ederim.

Deterministik dünya görüşümün, bilinmeyeni açıklama ve öngörebilme dürtümün bir bakıma tezahürü olan bu tezi belki de çok da uzak olmayan bir gelecekte önüne geçilebilecek kanser hastalıkları sebebiyle hayatını kaybetmiş olan insanlara ve yakınlarına adıyorum. Daha mutlu, adil ve acıların olmadığı bir Dünya dileğiyle...

Dr. Burak DEMİR

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	ii
ÖZGÜNLÜK RAPORU	iii
KABUL ONAY SAYFASI	iv
ÖNSÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	8
4.1. Karaciğerin Anatomisi ve Histolojisi.....	8
4.1.1 Karaciğerin Anatomisi	8
4.1.2 Karaciğerin Histolojisi ve Mikro Anatomisi.....	10
4.2. Karaciğerin Malign Tümörleri	13
4.2.1. Karaciğerin Primer Malign Tümörleri	13
4.2.2. Karaciğerin Metastatik Tümörleri.....	17
4.3. Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon	21
4.3.1. Radyoembolizasyonun Tarihçesi	21
4.3.2. Radyoaktif Mikro Kürelerin Özellikleri	23
4.3.3. Radyoembolizasyon Tedavisinin Rasyoneli ve Hasta Seçimi	25
4.3.4. Tedavi Öncesi Değerlendirme	27
4.3.5. İşlem Sırasında Görüntüleme ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi.....	29
4.3.6. Tedavi Stratejisinin Belirlenmesi.....	30
4.3.7. Radyoembolizasyonda Dozimetri.....	31
4.3.8. Tedavi Sonrası Görüntüleme	35
4.3.9. Komplikasyonlar ve Advers Etkiler.....	37
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
5.1. Hasta Grubu	38
5.2. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi ile Tedavi Planlanması ve Uygulanması.....	38
5.3. ⁹⁰ Y-PET/MRG Çekim Protokolü	39
5.4. ⁹⁰ Y-PET/MR ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi Görüntülerinin Değerlendirilmesi ve Dozimetri.....	40
5.5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Yanıtı PET ve MR Görüntüleme	43
5.6. Karaciğer Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Diğer Klinik Parametreler.....	44
5.7. İstatistiksel Analiz.....	44
5.7.1. Tedavi Yanıtının Öngörülmesi ve Lezyon Temelli Analiz.....	44
5.7.2. ^{99m} Tc-MAA SPECT/BT ve ⁹⁰ Y PET/MRG Görüntülerinin Karşılaştırılması.....	45
5.7.3. TARE Tedavisi Sonrasında Toksikite ve Dozimetrik Verilerle Korelasyonu	46
6. BULGULAR.....	47

6.1. Hasta Popülasyonu ve Genel Bilgileri.....	47
6.1.1. Cam Mikro Küreler ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Bilgileri	48
6.1.2. Reçine Mikro Küreler ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Bilgileri	50
6.2. ⁹⁰ Y PET/MRG ile Dozimetrik Analiz ve Doz-Yanıt İlişkisi.....	52
6.2.1. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Hastalarda Dozimetrik Analiz.....	52
6.2.2. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Karsinom Hastalarında Dozimetrik Analiz	69
6.2.3. Reçine Küreler ile Tedavi Edilen Hastalarda Dozimetrik Analiz	78
6.3. ^{99m} Tc-MAA SPECT/BT ile ⁹⁰ Y PET/MR Görüntülerinin Karşılaştırılması	94
6.4. Advers Etkiler, Ek Bulgular, Hepatotoksisite ve İlişkili Parametreler.....	105
7. TARTIŞMA.....	112
7.1. ⁹⁰ Y PET/MRG ile Dozimetrik Analiz ve Doz-Yanıt İlişkisi.....	114
7.2. ^{99m} Tc-MAA SPECT/BT ile ⁹⁰ Y PET/MR Görüntülerinin Karşılaştırılması	119
7.3. Advers Etkiler, Ek Bulgular, Hepatotoksisite ve İlişkili Parametreler.....	123
7.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları	128
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	130
9. KAYNAKLAR.....	132

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸F-FDG	: [Flor-18] Florodeoksiglukoz
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AFP	: Alfa-feto Protein
ALBI	: Albümin-Bilirubin
AUC	: Eğrinin Altında Kalan Alan
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BED	: Biyolojik Etkif Döz
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
CR	: Tam Yanıt
Dav_g	: Ortalama Döz
DLCO	: Akciğerlerin CO İçin Difüzyon Kapasitesi

DOSISPHERE-01: Personalised Versus Standard Dosimetry Approach Of Selective İnternal Radiation Therapy İn Patients With Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma

DSA	: Dijital Çıkarım Anjiyografisi
EANM	: Avrupa Nükleer Tıp Derneği
EBRT	: Eksternal Işın Radyoterapisi
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
FCH	: Florokolin
FDG	: Florodeoksiglukoz
GBq	: Gigabecquerel
Gy	: Gray
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü

HSK	: Hepatosellüler Karsinom
INR	: Protrombin Zamanı
IQR	: Çeyrekler Açıklığı
İKK	: İntrahepatik Kolanjiyosellüler Karsinom
J	: Joule
LEGACY	: Local Radioembolization Using Glass Microspheres for the Assessment of Tumor Control with Y-90
MAA	: Makroagrega Albümin
MELD	: Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTV	: Metabolik Tümör Hacmi
NASH	: Non-alkolik Steatohepatit
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NEK	: Nöroendokrin Karsinom
NET	: Nöroendokrin Tümör
OSEM	: Ordered Subset Expectation Maximization
PD	: Progresif Hastalık
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PET/MR	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans
PET/MRG	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme
PR	: Parsiyel Yanıt
PRRT	: Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
REILD	: Radyoembolizasyon İlişkili Karaciğer Hastalığı

RF	: Radyofrekans
ROC	: Alıcı İşlem Karakteristiği
SBRT	: Stereotaktik Vücut Radyoterapisi
SD	: Stabil Hastalık
SIRT	: Selektif İnternal Radyoterapi
SiPM	: Silikon Temelli Foton Çoğaltıcı
SPECT	: Tek Foton Emisyon Tomografisi
SPECT/BT	: Tek Foton Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
SS	: Standart Sapma
SSTR	: Somatostatin Reseptörü
SUV	: Standardize Uptake Değeri
SUV_{max}	: Maksimum Standardize Uptake Değeri
T/N	: Tümör/Normal
TAKE	: Transarteryel Kemoembolizasyon
TARE	: Transarteryel Radyoembolizasyon
TLG	: Total Lezyon Glikolizisi
TL-TATE	: Total Lezyon DOTATATE Tutulumu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Karaciğerin fonksiyonel segmental anatomisi.	9
Şekil 4.2. T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntülerinde farklı düzeylerde aksiyel düzlemde karaciğerin segmental anatomisi.	10
Şekil 4.3. Hepatik Lobül Mikro Anatomisi.....	12
Şekil 4.4. HBV tanılı erkek hastada dinamik kontrastlı MRG’de yaklaşık 3,5 cm çapında arteriyel evrede kontrastlanan ve geç evrelerde <i>washout</i> gösteren LI-RADS 5 kategorisinde HSK ile uyumlu lezyon (kırmızı ok).	15
Şekil 4.5. Karaciğer tümörlerinde transarteriyel radyoembolizasyon prosedürü.....	22
Şekil 4.6. Düşük ve yüksek düzeyde akciğer şanti izlenen hastalara ait planar sintigrafi ve SPECT/BT görüntüleri.	30
Şekil 4.7. Farklı hastalarda tedavi sonrasında alınmış ⁹⁰ Y Bremsstrahlung SPECT/BT, ⁹⁰ Y PET/BT ve ⁹⁰ Y PET/MRG örnekleri ile bu görüntülerle yapılmış olan voksel temelli dozimetri ve doz-hacim histogramları.	36
Şekil 5.1. HSK tanılı bir hastada alınmış olan ⁹⁰ Y PET ve MR sekansları ile füzyon görüntüleri.	42
Şekil 5.2. ⁹⁰ Y mikrokürelerle tedavi edilen hastaya ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ⁹⁰ Y PET ve takip FDG PET görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonları.	43
Şekil 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyagramı.	47
Şekil 6.2. Cam küreler ile tedavi edilen ve farklı kategorilerde tedavi yanıtları izlenen lezyonlara ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ⁹⁰ Y PET ve tedavi yanıtı FDG PET görüntüleri.	53
Şekil 6.3. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.	54
Şekil 6.4. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.	55
Şekil 6.5. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortanca doz-hacim histogramları.....	55
Şekil 6.6. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda izlenen delta-TLG değerleri ile absorbe edilen dozlar arasındaki lineer ve logaritmik regresyon eğrileri.	56
Şekil 6.7. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC’a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.	60
Şekil 6.8. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ile D60, D70, D80 ve D90 parametrelerinin karşılaştırılması.	62

Şekil 6.9. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.....	64
Şekil 6.10. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ile AUC değerleri aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunan D60 ve D70 parametrelerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.	66
Şekil 6.11. Cam küreler ile tedavi uygulanan lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları ve yüksek seçicilik eşik değerleri.	68
Şekil 6.12. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanser lezyonlarının yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.	69
Şekil 6.13. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanser metastazlarının yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.	70
Şekil 6.14. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanseri lezyonlarında tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.	72
Şekil 6.15. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanseri lezyonlarında tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.	75
Şekil 6.16. Solunum gating'inin PET görüntüsüne etkisine örnek olarak HSK tanılı kadın hastaya 0,9GBq ⁹⁰ Y reçine küre tedavisi sonrasında solunum gating'i ile (A, C) ve statik (B, D) rekonstrüksiyona ait PET görüntüleri.	78
Şekil 6.17. Reçine küreler ile tedavi edilen ve farklı kategorilerde tedavi yanıtları izlenen lezyonlara ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ⁹⁰ Y PET ve tedavi yanıtı FDG PET görüntüleri.	80
Şekil 6.18. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.	81
Şekil 6.19. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.....	82
Şekil 6.20. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortanca doz-hacim histogramları.....	82
Şekil 6.21. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.	86
Şekil 6.22. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ile D60, D70, D80 ve D90 parametrelerinin karşılaştırılması.	88
Şekil 6.23. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.	90

Şekil 6.24. Reçine küreler ile tedavi uygulanan lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları ve yüksek seçicilik eşik değerleri.	93
Şekil 6.25. Cam ve reçine mikroküreler için SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan T/N değerleri arasındaki farklılık için yapılan Wilcoxon-Signed Rank Testi	95
Şekil 6.26. Cam küreler için SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan dozimetrik parametrelerin saçılım grafikleri ve doğrusal regresyon eğrileri.....	97
Şekil 6.27. Reçine küreler için SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan dozimetrik parametrelerin saçılım grafikleri ve doğrusal regresyon eğrileri.....	98
Şekil 6.28. Cam ve reçine kürelerle yapılan tedavilerde tümörlerin absorbe ettiği radyasyon için tedavi öncesi SPECT/BT ve tedavi sonrası PET/MRG ile elde edilen doz-hacim histogramları.....	100
Şekil 6.29. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozlarının ROC analiz eğrileri.	101
Şekil 6.30. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozlarının ROC analiz eğrileri.	103
Şekil 6.31. Karın ön duvarında (A, B) ve safra kesesinde (C, D) ⁹⁰ Y PET/MR görüntülemeye aktivite tutulumları tespit edilen hasta görüntüleri	106
Şekil 6.32. Tedavi öncesinde herhangi bir ekstrahepatik tutulum izlenmeyen ancak tedavi sonrasında mide antrumunda yoğun aktivite tutulumu saptanan hastaya ait ^{99m} Tc-MAA SPECT/BT (A, B) ve ⁹⁰ Y PET/MR (C, D) görüntüleri.	107
Şekil 6.33. Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen gruplarda albümin ve ALBI skorlarının dağılımı	109
Şekil 6.34. Cam küreler ve reçine küreler ile tedavi edilen hastalarda Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastalarda ortalama doz hacim histogramları.	111

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Radyoembolizasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan radyoaktif mikro kürelerin fiziksel özellikleri (4,74).	24
Tablo 4.2. Kronik karaciğer hastalıklarında Child-Pugh skorlaması.	27
Tablo 4.3. Tek kompartman dozimetrisinde güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).	33
Tablo 4.4. Multi kompartman dozimetrisinde ⁹⁰ Y cam küreler için güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).	34
Tablo 4.5. Multi kompartman dozimetrisinde ⁹⁰ Y reçine küreler için güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).	35
Tablo 6.1. Cam küre ile tedavi uygulanan hastaların genel bilgileri.	49
Tablo 6.2. Reçine küre ile tedavi uygulanan hastaların genel bilgileri.	51
Tablo 6.3. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonların hacim ve delta-TLG bilgileri.	52
Tablo 6.4. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonların ortanca (IQR) ve ortalama ($\pm$ SS) dozimetrik verileri.	54
Tablo 6.5. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.	57
Tablo 6.6. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-D parametreleri ile geliştirilen regresyon modelleri.	58
Tablo 6.7. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda log2-D değerlerinin öngörülmesi için geliştirilen regresyon modelleri ve her bir metabolik yanıt kategorisinde D değerleri için tahmini marjinal ortalamalar.	59
Tablo 6.8. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	61
Tablo 6.9. Cam küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	62
Tablo 6.10. Cam küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.	63
Tablo 6.11. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	65
Tablo 6.12. Cam küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	67

Tablo 6.13. Cam küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.	68
Tablo 6.14. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser metastazlarının hacim ve delta-TLG bilgileri.	69
Tablo 6.15. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser metastazlarının ortalama dozimetrik verileri ve verilen ortalamalar için standart hata değerleri.	70
Tablo 6.16. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.	71
Tablo 6.17. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanseri lezyonlarında tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	73
Tablo 6.18. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	73
Tablo 6.19. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Kanseri Lezyonları için Yüksek Seçiciliğe Sahip Eşik Değerleri	74
Tablo 6.20. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanseri lezyonlarında tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	76
Tablo 6.21. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	76
Tablo 6.22. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Kanseri Lezyonlarında Tam Tedavi Yanıtı Öngörüsünde Yüksek Seçiciliğe Sahip Eşik Değerleri	77
Tablo 6.23. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonların hacim ve delta-TLG bilgileri.	79
Tablo 6.24. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonların ortanca ve ortalama dozimetrik verileri.	81
Tablo 6.25. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.	83
Tablo 6.26. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-D parametreleri ile geliştirilen regresyon modelleri.	84
Tablo 6.27. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda log2-D değerlerinin öngörülmesi için geliştirilen regresyon modelleri ve her bir metabolik yanıt kategorisinde D değerleri için tahmini marjinal ortalamalar.	85
Tablo 6.28. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	87

Tablo 6.29. Reçine küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	88
Tablo 6.30. Reçine küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.	89
Tablo 6.31. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.	91
Tablo 6.32. Reçine küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.	91
Tablo 6.33. Reçine küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.	92
Tablo 6.34. Reçine ve cam küre tedavilerinde tümör ve normal karaciğer kompartmanları için SPECT/BT ve PET/MR görüntülerinden elde edilen ortalama ve ortanca doz verileri.	95
Tablo 6.35. SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama dozimetrik veriler arasındaki sınıf içi korelasyon değerleri.	96
Tablo 6.36. SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan doz-hacim histogramlarından elde edilen tümör dozu verileri arasındaki sınıf içi korelasyon değerleri.	99
Tablo 6.37. Tedaviye yanıt için SPECT/BT ve PET/MRG için AUC analizi	102
Tablo 6.38. Tedavi yanıtı öngörüsünde SPECT/BT ve PET/MRG ile AUC arasındaki fark ve analizi.	102
Tablo 6.39. Tedaviye tam yanıt için SPECT/BT ve PET/MRG için AUC analizi	103
Tablo 6.40. Tam tedavi yanıtı öngörüsünde SPECT/BT ve PET/MRG ile AUC arasındaki fark ve analizi.	104
Tablo 6.41. Hastaların hepatopulmoner şant oranları ve akciğer radyasyon dozları.	105
Tablo 6.42. Tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastaların bazı parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması.	109
Tablo 6.43. Cam küreler ile tedavi edilen hastalarda Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastalarda ortanca dozimetrik parametreler.	110

1. ÖZET

Karaciğer Tümörlerinde Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE) Tedavisi Sonrası Alınan Y-90 Görüntüleri ile Yapılan Doz Hesabı ve Tedavi Cevabının Öngörülmesindeki Rolü

Amaç: Karaciğerin primer ve sekonder tümörleri dünyada kanser ilişkili ölümlerin önemli sebeplerinden biri olup radyoembolizasyon bu hasta gruplarında uygulanabilecek olan bir lokal/bölgesel tedavi yöntemidir. Bu çalışmada ^{90}Y cam ve reçine kürelerle radyoembolizasyon sonrasında alınan ^{90}Y PET/MRG ile yapılan voksel temelli dozimetrisinin tedavi yanıtını öngörmede rolü ve tedavi öncesinde yapılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT ile korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır. İkincil amaç olarak ise tedavi sonrasında izlenen toksisite ve komplikasyon sebeplerinin tespiti belirlenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya retrospektif ve prospektif olarak toplamda TARE tedavisi uygulanan 84 hastaya ait 97 tedavi dahil edilmiştir. Bu tedavilerden 60'ında cam küreler kullanılmakla birlikte 37 tedavide ise reçine küreler kullanılmıştır. Hastaların 37'sinde (%44) kolorektal kanser, 24'ünde (%28) hepatosellüler kanser tanıları bulunmaktayken kalan hastaların ise kolanjiyosellüler, meme, pankreas, adrenal bez, tiroid karsinomları, nöroendokrin tümör ve uveal melanom tanıları bulunmaktaydı. Tedavi sonrası ^{90}Y PET/MR görüntülerinde tümör ve normal karaciğer parankimi segmente edilmiş, ^{90}Y PET görüntüleri kullanılarak her bir kompartman için ortalama doz değerleri ve doz-hacim histogramları elde edilmiştir. Dozimetrik parametrelerin tedavi öncesi ve takip PET görüntülerinde belirlenen tedavi yanıtı kategorilerinde (tam yanıt/parsiyel yanıt/stabil/progresyon) dağılımı regresyon analizleriyle araştırılmış ve tedavi yanıtı ile tam tedavi yanıtının öngörülmesinde ayırıcı güçlerinin belirlenmesi için ROC analizleri uygulanmıştır. Ayrıca ^{90}Y PET/MRG ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT ile elde edilen parametreler arasındaki korelasyon araştırılmıştır. PET/MRG ve SPECT/BT ile elde edilen tümör dozlarının tedavi yanıtının öngörülmesindeki başarıları ROC analizleri ile karşılaştırılmıştır. Toksisite değerlendirilmesi içinse tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda artış ile ilişkili olabilecek klinik ve dozimetrik parametreler değerlendirilmiştir.

Bulgular: ^{90}Y PET/MRG ile elde edilen ortalama doz ve D0-99 değerleri ile yapılan regresyon ve ROC analizlerinde ortalama doz değerlerinin ve neredeyse tüm D değerlerinin tedavi yanıtı ve tam tedavi yanıtını öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Cam küreler için tam tedavi yanıtı öngörüsünde ise ayrıca D60 ve D70 değerinin tümör ortalama dozundan ayırıcı gücünün istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Tedavi yanıtı ve tam tedavi yanıtının öngörülmesi için yüksek seçiciliğe sahip eşik değerleri hesaplanmıştır. PET/MRG ve SPECT/BT'nin karşılaştırılmasında ise tedavi öncesinde alınan

SPECT/BT'nin normal karaciğer parankimi doz değerlerini büyük bir doğrulukla öngördüğü ancak T/N ve tümör dozlarının ise daha düşük bir doğrulukla öngörebildiği izlenmiştir. Tedavi yanıtının öngörüsünde ise SPECT/BT ile PET/MRG edilen ortalama tümör doz değerleri ile tedavi yanıtını öngörüsünde PET/MRG'nin ayırıcı gücünün SPECT/BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Tam tedavi yanıtının öngörülmesinde yapılan analizde ise SPECT/BT için ROC analizinde AUC değeri 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmamıştır. Tedavi öncesi albümin düzeyi, ALBI skoru ve karaciğerde tümör yüzdesinin tedavi sonrasında Child-Pugh skor artışı izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğunun öngörülmesi için dozimetrik verilerle yapılan analizde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: TARE sonrasında alınan PET/MR görüntüleri ile yapılan voksel temelli dozimetri ile tedavi yanıtının ve tam tedavi yanıtının büyük ölçüde öngörülebilmektedir. ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT ise normal doku dozunu ve daha düşük doğrulukla da olsa T/N oranını ve tümör dozlarını öngörebilmekte ve her ne kadar tedavi yanıtı öngörüsünde PET/MRG'den daha düşük ayırıcı güce sahip olsa da tedavi planı oluşturulması için halen önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyoembolizasyon, radyasyon dozimetrisi, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme, mikroküreler, Yttrium-90

2. ABSTRACT

Dosimetric Analysis with Post-treatment Y-90 Imaging After Transarterial Radioembolization (TARE) Treatment of Liver Tumours and Its Role in Prediction of Response to Treatment

Aim: Liver tumours, both primary and secondary, are significant contributors to cancer-related deaths worldwide. Radioembolization is a local/regional treatment method applicable to these patient groups. In this study, we aimed to investigate the role of voxel-based dosimetry using ^{90}Y PET/MR images after radioembolization treatment with ^{90}Y glass and resin microspheres in predicting of response to treatment and its correlations with pre-treatment $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT. As a secondary objective, we aimed to identify the reasons for toxicity and complications observed after treatment.

Materials and Methods: A total of 97 treatments for 84 patients, with 60 using glass microspheres and 37 using resin microspheres were included in this study both retrospectively and prospectively. The majority of patients had colorectal cancer (44%) and hepatocellular carcinoma (28%) and the remaining patients had cholangiocellular, breast, pancreas, adrenal gland, thyroid, neuroendocrine carcinomas and uveal melanoma. Tumour and normal liver parenchyma in post-treatment ^{90}Y PET/MR images were segmented, average dose values and dose-volume histograms were calculated for each compartment using ^{90}Y PET images. Regression analyses were performed to investigate the distribution of dosimetric parameters between treatment response categories (complete response/partial response/stable/progression) which are determined in pre- and post-treatment PET images. ROC analyses were applied to determine the discriminatory power of these parameters in predicting treatment response and complete treatment response. Correlation between parameters obtained from ^{90}Y PET/MRI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT was also investigated. The success of predicting treatment response based on average tumor doses obtained from ^{90}Y PET/MRI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT were compared using ROC analyses. For toxicity assessment, clinical and dosimetric parameters associated with an increase in Child-Pugh score after treatment were evaluated.

Results: Regression and ROC analyses showed that average tumour dose and almost all D values which are calculated from PET/MRI were statistically significant in predicting treatment response and complete treatment response. Also, in treatments with glass microspheres D60 and D70 values showed statistically significantly higher discriminatory power for predicting complete treatment response compared to average dose delivered to tumour. Threshold values with high specificity for predicting response and complete response to treatment were calculated. In comparison of PET/MRI and SPECT/CT, pre-treatment SPECT/CT

accurately predicted normal liver parenchyma dose values, but prediction of T/N and tumour doses were less accurate. PET/MRI demonstrated superior discriminatory power in predicting response to treatment compared to SPECT/CT, based on average tumor dose values. ROC analysis for predicting of complete response to treatment returned an AUC value which is not statistically significantly different from 0.5 for SPECT/CT. Distribution of pre-treatment albumin level, ALBI score, and tumor volume percentage in the liver were significantly differed between groups with and without post-treatment Child-Pugh score increase. However, no statistically significant difference was found in the analysis of dosimetric data for predicting liver function impairment between the two groups.

Conclusions: Voxel-based dosimetric analysis after TARE treatment with post-treatment ^{90}Y PET/MRI can accurately predict response and complete response to the radioembolization treatment. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT can predict normal tissue dose and, to a lesser extent, T/N ratio and tumor doses. It still maintains its relevance in treatment planning, despite having lower discriminatory power for predicting treatment response compared to PET/MRI.

Key Words: Radioembolization, radiation dosimetry, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, microspheres, Yttrium-90

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer tümörleri dünyada kanser ilişkili mortalitede akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Primer karaciğer tümörlerinin %75-85'i hepatosellüler karsinom (HSK), %10-15'i ise intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK) olarak tanı almakta olup bunların dışında daha nadir maligniteler de görülebilmektedir. Karaciğer aynı zamanda vücutta lenf nodlarından sonra en sık metastaz gelişimi gözlenen ikinci organdır (2). Gastrointestinal, pankreatik, meme ve prostat kaynaklı adenokarsinomlar, akciğer kanserleri, nöroendokrin tümörler, uveal melanom gibi maligniteler sıklıkla karaciğere metastaz yapabilmektedirler (2,3). Tüm karaciğer tümörleri içerisinde sekonder karaciğer tümörleri, primer karaciğer tümörlerinden daha sık görülmektedirler. Karaciğerin primer ve sekonder tümörleri hastaların sağkalımında önemli bir etken olmakla birlikte aynı zamanda toplumda oldukça sık izlenmesi nedeniyle halk sağlığı açısından önem teşkil etmektedir.

HSK tanılı hastalarda çok erken ve erken evre hastalıkta (*Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) evre 0 ve A) önerilen tedavi yöntemi ablatif (radyofrekans veya mikrodalga ablasyon gibi), rezeksiyon veya transplant gibi küratif seçenekler olmakta iken daha ileri evre hastalarda transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) veya sorafenib, regorafenib gibi tirozin-kinaz inhibitörleri ile sistemik tedavi önerilebilmektedir. HSK ve İKK gibi primer karaciğer tümörleri dışında metastatik karaciğer tümörlerine sınırlı ekstrahepatik hastalık durumlarında yine radyofrekans veya mikrodalga ablasyon, TAKE ve TARE gibi lokal/bölgesel tedaviler uygulanabilmektedir (4–6).

Operasyona uygun bulunmayan hastalarda uygulanan lokal ve bölgesel tedavilerden biri olan TARE hepatik arterler üzerinden anjiyografik yöntemlerle radyonüklid içeren mikroküreler ve diğer embolizan ajanların uygulanmasına dayanan bir tedavi yöntemidir (4). Normal karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal ven üzerinden sağlanmakta iken karaciğer tümörlerinde ise kanlanma büyük oranda hepatik arterler ile sağlanmaktadır (7,8). Karaciğerin bu özgün vasküler yapılanması sayesinde ise radyonüklid içeren embolizan ajanlar ile tümörlere normal karaciğer dokusuna oranla daha yüksek dozda iyonizan radyasyon ulaştırılarak normal karaciğer parankimine minimal hasar ile tümörler tedavi edilebilmektedir.

Günümüzde TARE tedavisi ^{90}Y , ^{166}Ho ve ^{131}I gibi radyonüklidlerle yüklü mikropartiküller ile uygulanmaktadır. En sık kullanılan mikroküreler ise ^{90}Y ile bağlı reçine (SIR-Spheres®) ve cam küreler (TheraSphere®) ile ^{166}Ho ile bağlı poli-L-laktik asit yapılı küreler (QuiremSpheres®) olarak gösterilebilir. Mikroküreler boyutları itibarıyla hepatik kapillerlerden geçememekte ve arteriollerde embolizasyona yol açarak damar içerisine yerleşmektedir. Radyoembolizasyon sonrası mikroküreler karaciğerde ve tümör içerisinde sabit

olarak kalmakta ve burada bozunarak enerjilerini çevre dokulara aktararak tedavi etkisini göstermektedirler.

Tedavi planlama için TARE öncesinde değerlendirilen hastalara hepatik vasküler anatominin ve varsa varyasyonlar ile aberran arterlerin tespiti, tümör vaskülaritesinin değerlendirilmesi ve hepatik arter perfüzyonunun sintigrafik olarak ^{99m}Tc -makroagreg albüminin (MAA) intraarteriyel enjeksiyon sonrası değerlendirilmesi amacıyla hepatik arter anjiyografisi uygulanmalıdır (4). Günümüzde kullanılan metotlar ^{99m}Tc ile işaretli MAA'nın her ne kadar bazı fiziksel farklı özellikleri bulunsun da tedavi de uygulanacak olan mikrokürelere benzer bir dağılım gösterdiği varsayımına dayanmaktadır (9). Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile geleneksel olarak planar görüntüler üzerinden hepato-pulmoner şant oranı hesaplanmakta olup elde edilen oran ile akciğere ulaşması muhtemel doz belirlenmektedir. Ayrıca hepatik arter perfüzyon sintigrafisi mikrokürelere gastrointestinal sisteme ulaşmasına sebep olabilecek olası şantların tespitini sağlayarak gerekli önlemlerin alınabilmesini ve eğer anjiyografik yöntemler ile önlenemeyecek arteriyel anatomi varsa tedavinin planlanmayarak hastanın başka tedavilere yönlendirilmesini ve oluşabilecek komplikasyonlardan korunmayı sağlamaktadır.

Tedavi planlamasında olası ekstrahepatik şantların değerlendirilmesi kadar önemli bir diğer mevzu ise uygulanacak olan dozun belirlenmesidir. Zaman içerisinde reçine ve cam mikrokürelere için farklı dozimetri metodları önerilmiştir. Daha önce vücut yüzey alanı ve tek kompartman dozimetrisi gibi yöntemler doz hesaplamasında kullanılmaktayken günümüzde yarı-empirik yöntemlerin yerine hepatik arter perfüzyon sintigrafisi sırasında alınacak tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) ile 3 boyutlu olarak tümörlerin ve normal karaciğer dokusunun belirlendiği multi-kompartman yöntemlerin üstünlüğü gösterilmiş ve güncel kılavuzlarda öncelikli olarak kullanılması gereken metot olarak yerini almıştır (4,9,10). Tedavi uygulandıktan sonra ise SPECT/BT veya pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme gibi yöntemler ile tedavinin konfirmasyonu ve ekstrahepatik aktivitenin varlığı değerlendirilebilmektedir.

Yapılmış olan çalışmalarda halihazırda minimal karaciğer toksisitesi ile tümörlerde optimal tedavi yanıtının elde edilebilmesi için bazı doz limitleri belirlenmiştir (10–12). Tedavi planlanmasında genellikle baz alınan kriter tümörün ve normal karaciğerin alacağı/aldığı ortalama doz olmaktadır. Fakat göz önünde bulundurulması gereken bir diğer konu ise tümörlerde mikrokürelere homojen bir şekilde dağılım göstermemesi ve bazı lezyonların heterojen doz dağılımı sebebiyle lezyonun bazı kesimlerinde hücre ölümüne sebep olacak doza ulaşamamasıdır. Bu sebeple gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sonrası dozimetri için 3

boyutlu uzayda her bir vokselin analizine dayanan voksel temelli dozimetri metodu ve çıkarılacak olan doz-hacim histogram değerlerinin de tedavi yanıtının öngörülmesi ve tedavi planlanmasında gerekli aktivitenin hesaplanmasında rolü olabileceği öne sürülmüştür (13,14).

Fakat voksel temelli dozimetri gibi detaylı bir analizin yapılabilmesi için alınacak olan görüntünün kalitesinin maksimize edilmesi ve hasta solunumu ile ortaya çıkabilecek veya diagnostik anatomik görüntüler ile analizi sırasında iki görüntünün birleştirilmesi sırasında ortaya çıkabilecek hataların en aza indirilmesi önem taşımaktadır. Günümüzde sınırlı sayıda merkezde bulunan entegre pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans (PET/MR) görüntüleme sistemleri ile simültane bir şekilde tanısal manyetik rezonans görüntüleri (MRG) ile PET görüntüleme yapılabilmektedir. Tedavi sonrasında ^{90}Y radyonüklidinin ise düşük oranda da olsa yaptığı pozitron ışıması ile PET görüntüleme yapılabilmekte ve bu sayede tedavi sonrasında alınan görüntülerde net bir şekilde tümörün aldığı doz gösterebilmektedir. Bu konuda ise PET/MRG'nin PET/BT veya SPECT/BT gibi yöntemlere kıyasla yumuşak doku kontrastı çok daha yüksek olan ve simültane bir şekilde alınmış MRG ile tümör ve normal karaciğer sınırlarının daha net bir şekilde ayrımı ve solunumun kompanzasyonu ile PET görüntülerinde parsiyel hacim etkisinin minimuma indirilmesi, ayrıca silikon temelli foton çoğaltıcı (SiPM) ile daha yüksek sinyal/gürültü oranları sağlanabilecektir. Literatürde de PET/MR tedavi sonrası ^{90}Y görüntülemesi ve dozimetri için kullanılmış ve bu yöntem ile yapılan hesaplama ile tedavi yanıtının öngörülebileceği gösterilmiştir (15–18). Fakat bu konuda literatürde az sayıda hasta ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışma ise ^{90}Y PET/MR ile yapılacak olan doz hesabı ile tedavi yanıtının yüksek doğrulukla gösterilebileceği, bu yöntemle belirlenebilecek olan hedef tedavi dozu değerleri ile güncel literatüre ve kılavuzlara yol gösterilebileceği ve ileri yapılacak olan tedavilerin daha doğru doz değerleri ile planlanabileceği hipotezinden yola çıkılarak tasarlanmıştır. Hastalara tedavi öncesi alınan $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT/BT ile tedavi sonrasında ^{90}Y PET/MR görüntülerinden yapılacak olan dozimetri ler karşılaştırılacak ve aralarındaki korelasyon araştırılacaktır. Ayrıca tedavi sonrası ^{90}Y PET/MR görüntülerinden yapılacak olan hesaplamalarla tedavi yanıtının sağlanması için hedeflenmesi gereken ortalama doz ve doz-hacim histogramı eğrilerinden elde edilecek olan D değerleri belirlenecektir. Tedavi sonrasında izlenebilecek toksisitelerin ise hastada mevcut faktörlerle ve tedavi uygulanan normal karaciğer parankiminin aldığı dozla ilişkisi de ayrıca araştırılacaktır. Bu sayede ileride uygulanacak olan tedavilere ve literatüre TARE tedavisinin daha güvenli ve etkin bir şekilde uygulanmasına katkı sağlanması hedeflenmektedir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Karaciğerin Anatomisi ve Histolojisi

4.1.1 Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer yalnızca omurgalılarda bulunan, protein sentezi, detoksifikasyon, sindirim için safra sentezi gibi birçok işlevden sorumlu ve ortalama olarak vücut ağırlığının %2-3'ünü oluşturan majör bir intraabdominal organdır (19). Konum olarak batin sağ üst kadranda sağ hemidiyaframın altında yerleşimlidir. Bulunduğu konumda ligamentöz bağlantılar olarak adlandırılan peritoneal katlantılar ile sabitlenmiştir. Bu bağlantılar Glisson kapsülü ile devamlılık gösteren ve karaciğerin viseral peritonunun devamı olan yapılardır (19).

Falsiform ligament umblikustan veya komşu yapılardan köken alıp karaciğerin anterior kısmına doğru devam etmektedir. Falsiform ligament karaciğeri morfolojik olarak sağ ve sol loba ayırmaktadır fakat fonksiyonel anatomi bu yöntem ile bölünmemektedir. Falsiform ligamentin alt sınırında ise ligamentum teres bulunmakta olup bu yapı oblitere olmuş umblikal ven remnantıdır. Ligamentum venosum ile devamlılık göstermektedir. Ligamentum venosum ise karaciğerin inferior yüzünde kaudat lob ve sol lob arasında fissüre yerleşimlidir.

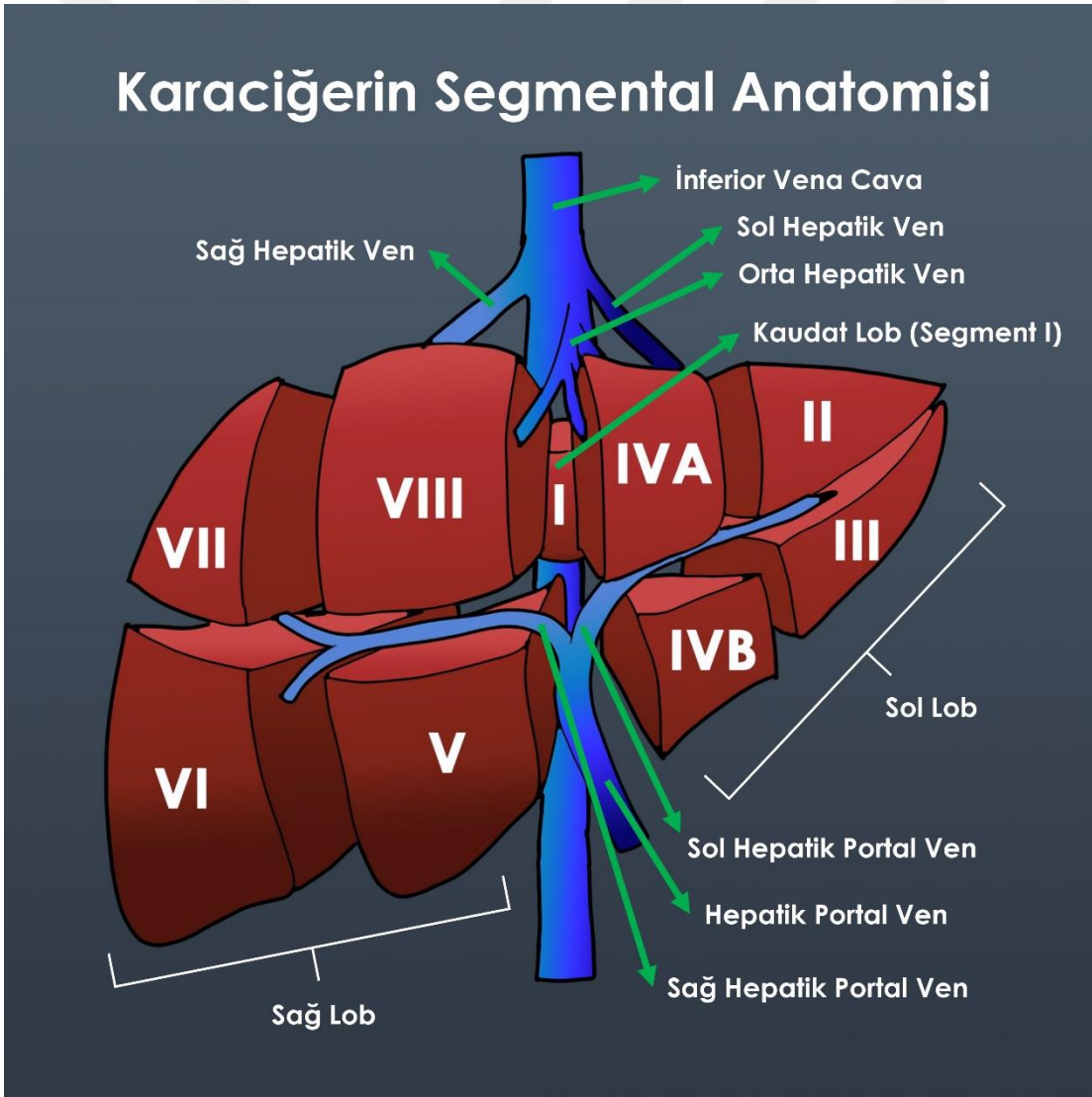
Couinaud sınıflamasında karaciğer arteriyel kanlanma, portal venöz kanlanma, biliyer ve venöz drenaja göre sekiz ayrı fonksiyonel segmente ayrılmaktadır (20). Karaciğerin fonksiyonel segmental anatomisinde orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol lob olarak ikiye bölmektedir. Sağ hepatik ven ise sağ lobu anterior ve posterior segmentlerine ayırmaktadır. Umblik düzlem ise falsiform ligamentten inferior vena cavaya doğru uzanmakta olup sol lobun segment IV'ten oluşan medial kesimini ve segment II-III'ten oluşan lateral kesimini ayırmaktadır. Portal ven ise karaciğerin üst ve alt segmentlerini ayırmaktadır. Posteriorde ise sağ ve sol lob arasında kaudat lob olarak adlandırılan segment I yer almaktadır (Şekil 1).

Portal anatomi hepatik rezeksiyon ve diğer girişimsel için önem taşımaktadır. Porta hepatis lateralde ana safra kanalı, medialde hepatik arter ve posteriorde portal ven yer almaktadır. Safra kesesi ise segment IV ve V bileşkelerinin posterior kesiminde fossa vesicae biliariste yer alır.

Karaciğer oldukça yoğun bir kanlanmaya sahip organ olup kardiyak debinin %25'ine kadar almaktadır. Karaciğerin kendine has ikili bir kan akım sistemi bulunmakta olup kan akımının yaklaşık %25-30'u hepatik arterler vasıtasıyla, %70-75'lik kısmı ise portal ven vasıtasıyla gerçekleşir. Arteriyel ve portal kan hepatik sinüzoidlerde hepatik venöz sisteme drene olmadan önce karışırlar.

Karaciğerin arteriyel anatomisi değişkenlik gösterebilmekle birlikte genellikle ana hepatik arter sol gastrik ve splenik arterlerle birlikte çölyak arterden köken almaktadır. Daha sonra ana hepatik arter gastroduedonal arter dalını verir ve hepatik arter olarak hepatoduodonal ligament ve porta hepatis medialine devam eder (20). Buradan sol ve sağ hepatik arterlere ayrılarak karaciğer loblarına dallar verir. Ayrıca kökeni değişkenlik gösterebilmekle birlikte sağ gastrik arter de hepatik arterden köken almaktadır. Sistik arter de sıklıkla sağ hepatik arterden köken almaktadır.

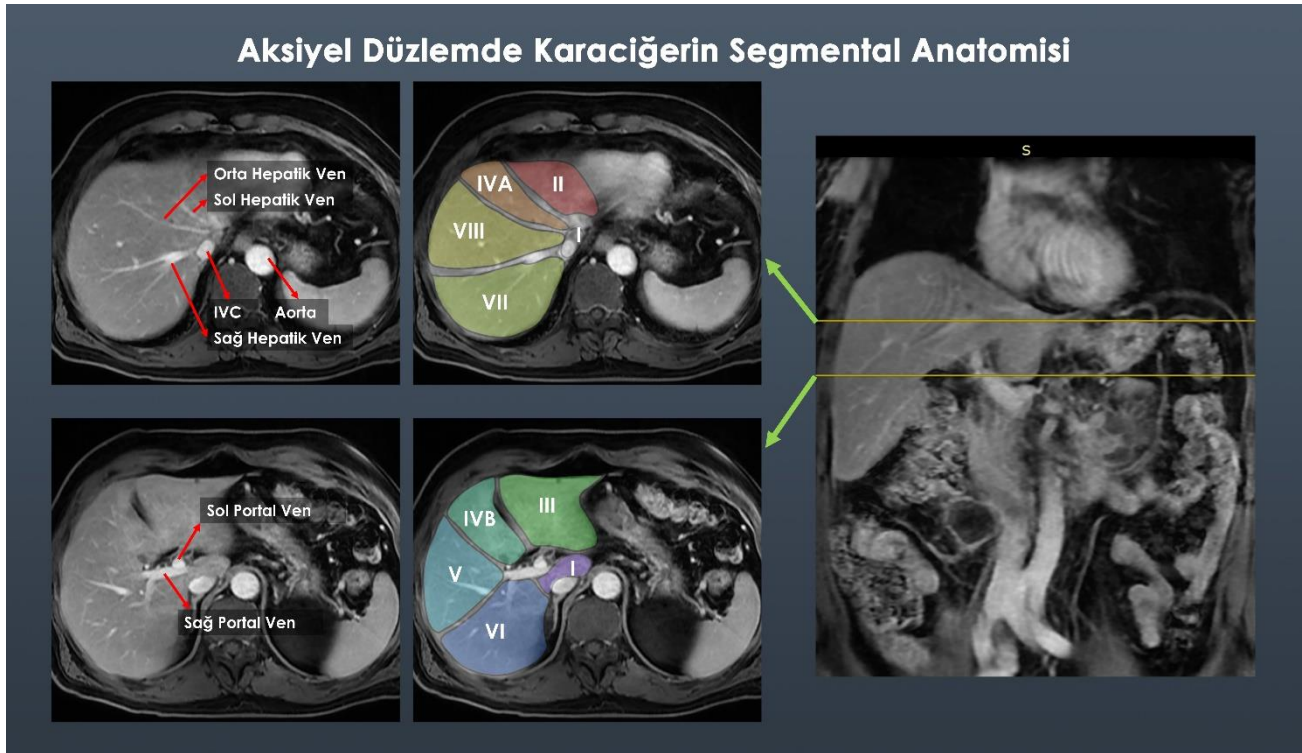
Portal ven karaciğerin esas kan akımını sağlamaktadır ve superior mezenterik ven ile splenik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile meydana gelmektedir. Ayrıca sol gastrik ve sistik ven de portal vene drene olmaktadır. Ana portal ven karaciğere doğru kranyale uzanmakta olup karaciğer hilusuna yakın alanda sağ ve sol portal ven dallarını vermektedir. Sol



Şekil 4.1. Karaciğerin fonksiyonel segmental anatomisi.

portal ven genellikle kaudat loba da dal vermektedir ancak kaudat lob venöz akımı değişkenlik gösterebilmektedir.

Karaciğerin venöz drenajı ise superiorior inferior vena cava'ya (IVC) drene olan üç hepatik veni oluşturan intrahepatik venler yoluyla sağlanmaktadır. Sol ve orta hepatik venler drene olmadan önce kısa bir segmentte birleşebilmektedir ancak bazı varyasyonlarda direkt olarak da IVC'ye drene olmaktadır. Sağ hepatik ven ise genellikle daha geniş olup IVC direkt olarak drene olmaktadır. IVC ise aortanın sağında seyretmekte olup kranyale doğru gittikçe duodenum, pankreas, porta hepatis, kaudat lob ve karaciğerin posterioru komşuluğunda seyretmektedir (Şekil 2).



Şekil 4.2. T1 ağırlıklı kontrastlı MR görüntülerinde farklı düzeylerde aksiyel düzlemde karaciğerin segmental anatomisi.

İntrahepatik safra kanalları ise karaciğerde üretilen safranın toplandığı ve birleşerek hepatik safra yollarını oluşturan yapılardır. Sol hepatik ductus ve sağ hepatik ductus hiler düzlem seviyesinde birleşerek hepatik kanalı oluşturur. Hepatik kanal kaudale doğru ilerledikçe sistik kanalında katılması ile ana safra kanalını oluşturur. Ana safra kanalı ise pankreas başına doğru ilerleyerek ampulla Vateri'den duodenuma bağlanır (19).

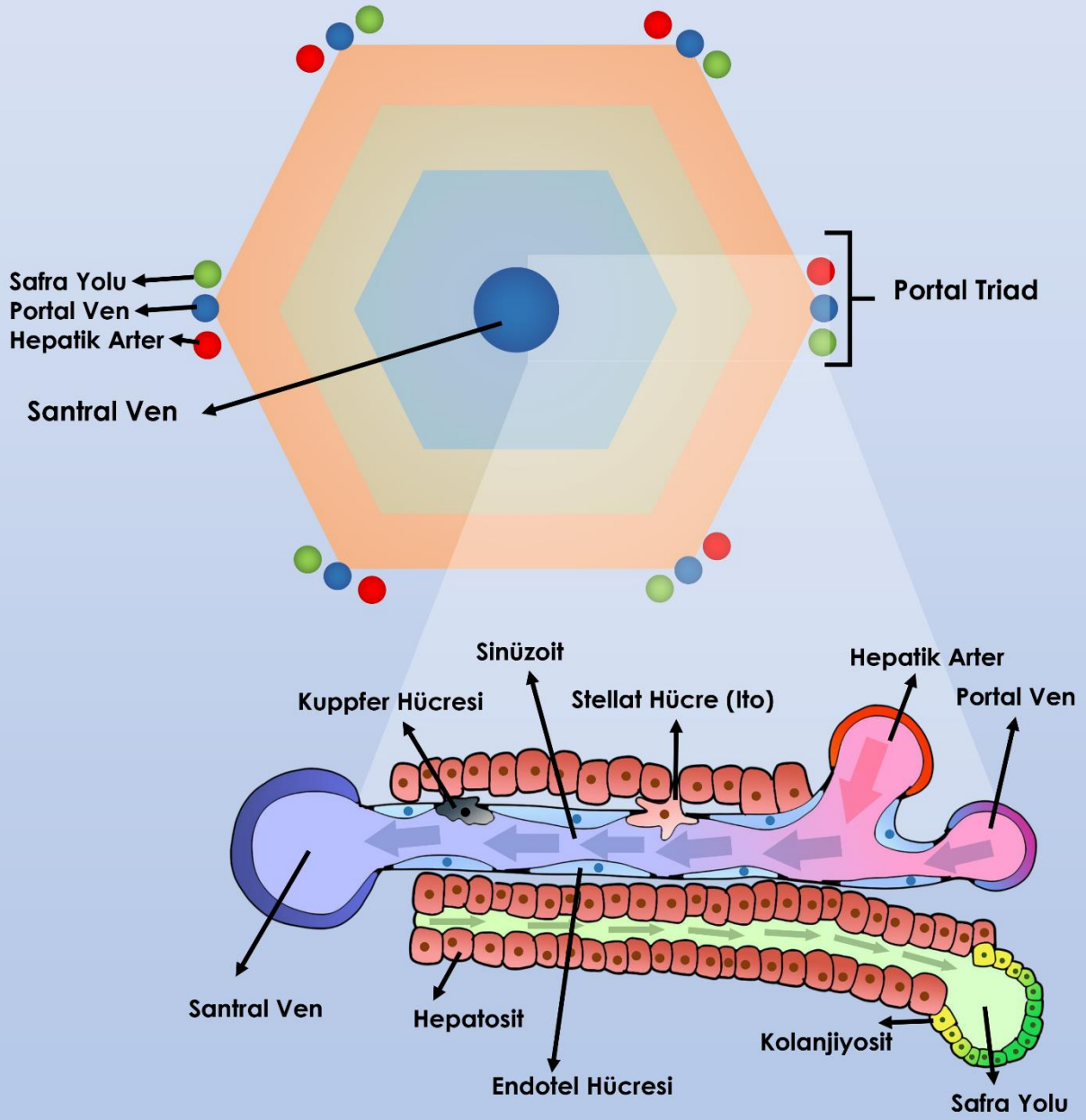
4.1.2 Karaciğerin Histolojisi ve Mikro Anatomisi

Karaciğer farklı embriyonik kökenli birçok hücre tipinden oluşmaktadır. Bu hücreler kısaca hepatositler, kolanjiyosit (biliyer epitel hücreleri), stellat hücreler, Kupffer hücreleri ve endotelial hücreler olarak sayılabilirler. Hepatositler karaciğeri oluşturan esas epitelyal

hücrelerdir. Karaciğerin hacminin çoğunu oluştururlar ve fonksiyonların çoğunu gerçekleştirirler. Kolanjiyositler biliyer kanalların epitelini oluştururlar. Stellat hücreler ise vitamin A depolanmasında görev almaktadır. Kuppfer hücreleri ise karaciğerde yerleşimli makrofajlar olup karaciğer yara iyileşmesi gibi görevleri bulunmaktadır. Endotelyal hücreler ise aralarında fenestrasyonlar içeren ve sinusoidal lümenin i  yüzünü oluşturan hücrelerdir (21).

Karaciğerde hücreler lobül ismi verilen fonksiyonel yapılar oluşturmaktadırlar. Bu lobüller bir santral ven çevresinde organize hepatositler tarafından oluşturulan altıgen şekilli yapılarıdır. Her bir lob l n köşelerinde ise portal triad ismi verilen ve hepatik arter, portal ven ve safra yolu dallarından oluşan yapılar bulunmaktadır. Bu yapıda oksijenden zengin arteryal kan ile besin yönünden zengin portal kan karışarak santral ven yönüne akmaktadır. Ayrıca endotelyal hücreler arasında bulunan fenestrasyonlar ile hepatositlerle kan arasında engel minimuma indirilmektedir. Kan sinusoidlerde santral vene doğru yol aldı a besinler ve oksijen proses edilmekte ve metabolitlerle zenginle mektedir (** ekil 4.3**).

Hepatik Lobül Yapısı



Şekil 4.3. Hepatik Lobül Mikro Anatomisi

4.2. Karaciğerin Malign Tümörleri

4.2.1. Karaciğerin Primer Malign Tümörleri

Primer karaciğer tümörleri köken aldığı hücreler karaciğerden kaynaklanan tümörler olarak tanımlanmakta olup dünyada kanser ilişkili mortalitede akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (1). Erişkin hastalarda primer karaciğer tümörlerinin %75-85'i hepatosellüler karsinom (HSK), %10-15'i ise intrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK) patolojisine sahip olmakla birlikte nadir de olsa başka maligniteler de izlenebilmektedir.

4.2.1.1. Hepatosellüler Karsinom

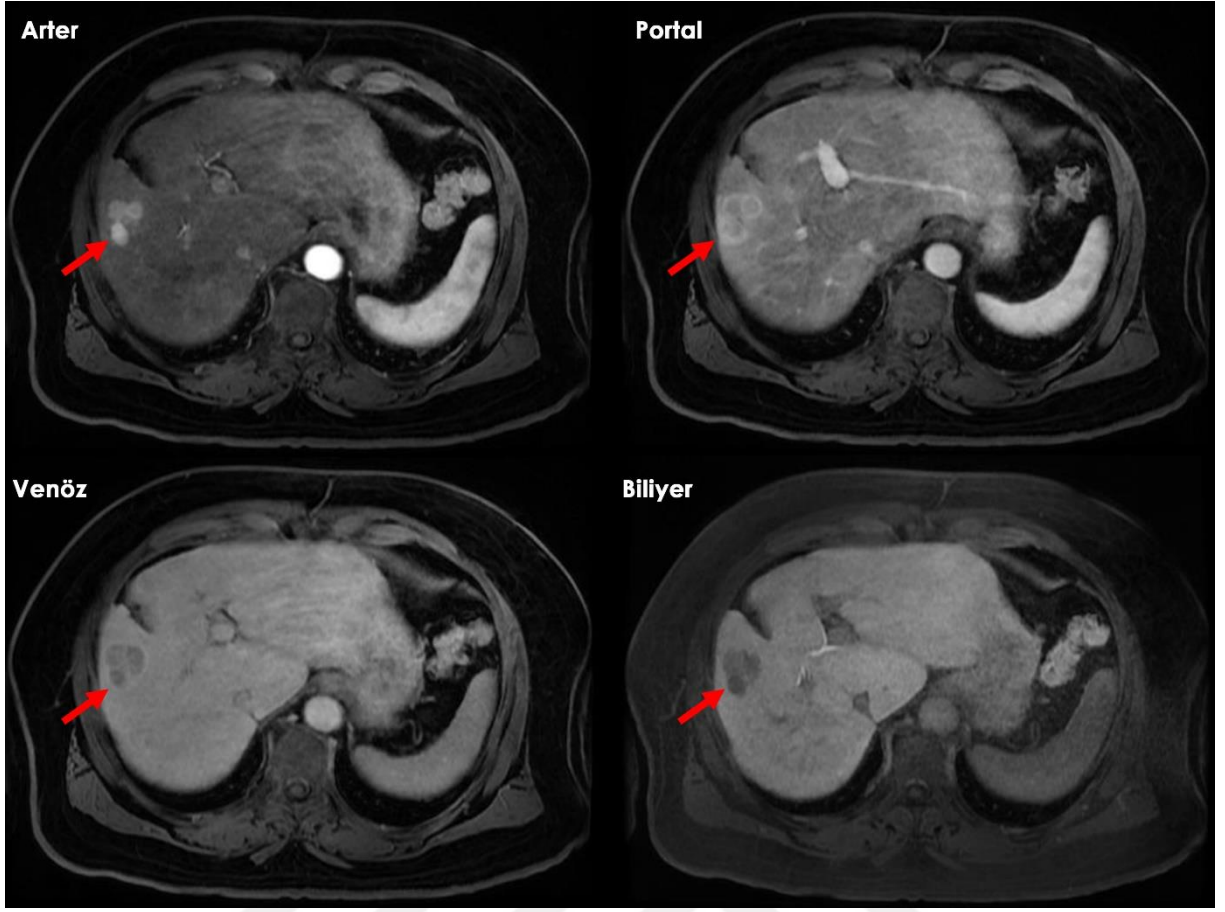
Hepatosellüler karsinom (HSK) hepatositlerden kaynaklanan ve en sık görülen primer karaciğer malignitesidir. HSK gelişimi çok adımlı bir süreç olup inflamatuvar hasar, hepatosit nekrozu, rejenerasyon ve fibrotik değişiklikler rol almaktadır. Siroz gelişimi sonrası HSK gelişme riski yükselmekte olup karaciğer fonksiyon bozukluğuna paralel olarak riskte artış olmaktadır (22). Vakaların %80'inden fazlasında siroz veya predisposan faktör öyküsü bulunmaktadır (23). Siroz etiyojileri arasında en sık izlenenleri kronik viral hepatitler (Hepatit B/C), alkol alımı, aflatoksin maruziyeti, Wilson ve hemokromatozis gibi hastalıklar gösterilebilir. Dünya çapında vakaların %54'ü HBV enfeksiyonu, %31'i HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir (24). Tarihsel olarak HCV gibi enfeksiyonlar siroz ve karaciğer nakli sebepleri arasında ilk sıralarda olmakta iken ABD gibi ülkelerde efektif antiviral tedaviler ve obezite epidemisine sekonder non-alkolik steatohepatit (NASH) sıklığında artış gibi sebepler ile alt sıralara gerilemektedir (25).

HSK bulgu ve semptomları karın ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı ve batında ele gelen kitle olabilmekle birlikte karaciğer yetmezliğine bağlı olarak assit, sarılık, ensefalopati gibi bulgular da eşlik edebilir. Nadiren HSK lezyonlarında rüptür sonucu ani başlangıçlı karın ağrısı ile semptom veren intraabdominal kanama ve hemorajik şok da izlenebilir (25). Ancak, HSK hastalarının çoğu orta veya ileri evre hastalık gelişene kadar genellikle asemptomatik seyretmekte olup hastalık evrelemesinde BCLC evrelemesi sıklıkla kullanılmaktadır (26). Bu sınıflamada hastalık 0-A-B-C-D şeklinde evrelere ayrılmış olup bu evreler arasında sağkalım ve hasta yönetimi açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Siroz hastalığı sebebiyle düzenli bir şekilde taramaları yapılan hastaların BCLC-0 veya BCLC-A gibi erken evrelerde tanıları mümkün olup küratif tedavi seçenekleri ile yüksek başarı sağlanabilmektedir. Etiyoloji fark etmeksizin siroz hastaları aktif takip için değerlendirilmelidir. Takipte abdominal ultrasonografi, alfa-feto protein (AFP) düzeyi takibi gibi yöntemler kullanılabilir.

HSK için en sık kullanılan tümör belirteci AFP'dir. Ancak, AFP hastaların %40'a kadar bir bölümünde negatif olabilmektedir (27). Diğer belirteçlere benzer şekilde yüksekliği durumunda tedavi yanıtı ve rekürrens değerlendirilmesinde değerli olmaktadır. HSK tanısı 3 veya 4 fazlı dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) veya kontrastlı MRG ile konulabilmektedir. HSK şüphesinde radyolojik olarak LI-RADS sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada LI-RADS 4 muhtemel HSK tanısı için kullanılmaktayken LI-RADS 5 kesin HSK için kullanılmaktadır. LI-RADS 5 lezyonların tanımında arteriyel fazda artmış kontrast tutulumuna ek olarak kapsülde kontrast tutulumu, lezyonda geç görüntülerde *washout* veya boyut artışı özelliklerinden bir veya ikisi (lezyon çapına göre) bulunmaktadır. HSK'nın kendine özgü vasküler özellikleri radyolojik bulgularla tanıyı sağlayabilmektedir. Karaciğer biyopsisi kaynaklı kanama, tümör ekimi ve örnekleme hatası gibi olası komplikasyonlar nedeniyle HSK tanısında biyopsiye ihtiyaç duyulmayabilmektedir (25). Fakat, başka malignite şüphesi olması durumunda, görüntülemelerde HSK kriterleri sağlanmasına karşın altta yatan risk faktörü olmaması, moleküler hedefli tedavi planı olması gibi sebeplerle lezyon biyopsisi uygulanabilmektedir (28). HSK hastalarının %10'unda tanı anında metastaz izlenmekte olup en sık metastaz bölgeleri akciğer, intraabdominal lenf nodları, kemik ve sürrenal bezlerdir (29).

HSK hastalarında sağkalımda karaciğer fonksiyonları oldukça önem taşımakta olup karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için Child-Pugh, albümin-bilirubin (ALBI) veya son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD) gibi skorum sistemleri geliştirilmiştir. Ancak hasta değerlendirilmesinde sarılık, asit veya ensefalopati gibi bulgular da skordardan bağımsız olarak dekompanzasyon bulgusu olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlara ek olarak hasta değerlendirilmesinde performans skoru (PS) da değerlendirmeye alınmalıdır fakat performans skoru değerlendirilmesinde hastadan daha önce bulunan komorbiditeler dışında tümöre bağlı semptomlar değerlendirmeye alınmalıdır (26).

Günümüzde pek çok klinik tarafından takip edilen BCLC evrelemesi ve modelinde hastalık evreleri tanımlanmış ve bu evrelere uygun tedaviler önerilmiştir. Genel prensip olarak mümkün olduğu sürece hasta yönetiminde potansiyel küratif seçenekler (ablasyon, rezeksiyon, karaciğer nakli vb.) tercih edilmelidir. Çok erken evre hastalık (BCLC 0) ≤ 2 cm vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılım olmaksızın tek lezyonu ve korunmuş karaciğer fonksiyonu olan hastaları kapsamaktadır. Bu hastalarda eğer uygunsa öncelikli olarak rezeksiyon veya karaciğer nakli tercih edilen tedavi yöntemleri olmaktadır. Ayrıca cerrahi uygun değil ise ablatif yöntemlerle de rezeksiyona benzer sağkalım elde edilebilmektedir. Erken evre hastalık ise



Şekil 4.4. HBV tanılı erkek hastada dinamik kontrastlı MRG’de yaklaşık 3,5 cm çapında arteriyel evrede kontrastlanan ve geç evrelerde *washout* gösteren LI-RADS 5 kategorisinde HSK ile uyumlu lezyon (kırmızı ok).

(BCLC-A) makrovasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım olmaksızın boyutundan bağımsız tek lezyon veya <3 cm, üç veya daha az nodülü bulunan hastaları kapsamaktadır. Aynı zamanda karaciğer fonksiyonları da korunmuş olmalıdır. Tedavi seçiminde ise karaciğer fonksiyonları, tümör sayısı önem taşımaktadır. Uygun hastalarda karaciğer nakli bir seçenek iken rezeksiyon veya ablasyon da uygulanabilecek tedaviler arasındadır (26). Eğer hasta bu tedavilere uygun değil ise TAKE tedavisi tercih edilebilmektedir. Aynı zamanda 2021 yılında yapılmış olan *Local Radioembolization Using Glass Microspheres for the Assessment of Tumor Control with Y-90* (LEGACY) isimli çok merkezli çalışmada ise <8 cm soliter tümörü bulunan ancak operasyona uygun olmayan hastalarda cam küreler ile uygulanan TARE tedavisinin de oldukça etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (30). Orta evre hastalık (BCLC-B) ise korunmuş karaciğer fonksiyonu ile vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım bulunmayan multifokal HSK olarak tanımlanmaktadır. Bu grup oldukça heterojen bir grup olup tedavide seçilmiş hastalarda karaciğer nakli düşünülebilse de nakil için uygun olmayan birçok hastaya sistemik veya TAKE gibi bölgesel tedaviler önerilebilmektedir. Sistemik tedavi içinse genellikle immünoterapi (örn. Atezolizumab), tirozin kinaz inhibitörleri (örn. Sorafenib), anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) (örn. Bevacizumab) grubu ilaçlar ve kombinasyonları kullanılmaktadır.

Vasküler invazyon veya ekstrahepatik yayılımı bulunan BCLC-C sınıfı ileri evre hastalıkta ise korunmuş karaciğer fonksiyonu ve PS ≤ 2 olan hastalarda öncelikle sistemik tedavi önerilmektedir. Son evre hastalıkta ise (BCLC-D) ise HSK yükü veya başka sebepler ile karaciğer nakline uygun bulunmayan, kanser ilişkili majör semptomları bulunan (Performans Skoru>2) ve bozulmuş karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar bulunmaktadır. Bu grupta kronik karaciğer hastalığı sebebiyle HSK'nın tedavisinin sağkalıma katkı sağlamayacağı öngörülmesi nedeniyle semptomatik ve palyatif tedavi önerilmektedir (26).

4.2.1.2. İntrahepatik Kolanjiyosellüler Karsinom

İntrahepatik kolanjiyosellüler karsinom (İKK) HSK'dan sonra en sık görülen primer karaciğer malign tümörleridir. Yaklaşık olarak primer karaciğer malign tümörlerinin %10-15'i İKK'lerdir (31). Kolanjiyosellüler kanserler biliyer sistemde birçok düzeyden köken alabilen tümörlerdir. Köken aldığı düzeye göre sınıflandırma yapılmakta olup intrahepatik, perihiler ve distal kolanjiyosellüler karsinom şeklinde 3 alt tipe ayrılmaktadır (25). En sık görülen alt tip perihiler kolanjiyosellüler karsinom olup vakaların %50'si bu alt tipe aittir. Distal kolanjiyosellüler kanserler ise ikinci sık görülen alt tip olup vakaların yaklaşık %40'ını oluştururken kalan %10'u ise İKK'lar oluşturmaktadır (32). Perihiler tümörler sağ ve/veya sol hepatik duktus veya bileşkesinden kaynaklı olarak tanımlanmaktayken distal tümörler ana safra kanalı kaynaklı tümörler olarak tanımlanmıştır. İKK'lar ayrıca makroskobik olarak 4 alt tipe ayrılmış olup bunlar kitle oluşturan, periduktal infiltratif, duktus boyunca infiltre ve karaciğer parankimine invazyon ile kitle oluşturan ve intraduktal büyüyen olarak sınıflandırılmaktadır. Histolojik olarak da İKK'ler büyük duktus ve küçük duktus alt tiplerinde incelenmektedir (33).

Klinik olarak büyük duktus alt tipi primer sklerozan kolanjitin sebep olduğu kronik inflamasyon, hepatolitiazis ve parazit enfeksiyonu gibi durumlara ilişkin gelişmekte iken küçük duktus alt tipi sıklıkla non-biliyer kronik karaciğer hastalıkları (viral hepatitler, metabolik sendrom vs.) ile ilişkilidir. Uzun dönem prognoz küçük duktus tipinde büyük duktus tipine kıyasla daha iyidir (34,35). Her ne kadar İKK'ler için birçok risk faktörü tanımlansa da vakaların yaklaşık %60-70'inde herhangi bir risk faktörü izlenmemektedir (36).

İKK'ler sıklıkla insidental olarak saptanmakta olup diğer kolanjiyosellüler kanserlerde sıklıkla izlenen sarılık gibi bulgular izlenmeyebilmekte ve hastalar asemptomatik olabilmektedir. CA-19-9 bazı hastalarda yüksek izlenebilmekte iken normal olarak da sonuçlanabilmektedir. Tanının gecikmesi nedeniyle de tanı anında birçok hasta lokal ileri veya metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Güncel kılavuzlarda tedavi öncesinde tanı için genellikle biyopsi önerilmektedir (37,38). Tanı sonrasında ise hastalar öncelikle cerrahi için değerlendirilmelidir. İKK hastalarında öncelikle tümörün cerrahiye uygunluğunun

değerlendirilmesi için dinamik karaciğer BT veya MRG önerilmektedir. BT’de tipik olarak kontrastsız fazda hipodens, arteriyel fazla periferik kontrastlanma ve venöz fazda ise progresif hiperattenuasyon izlenmektedir. Manyetik rezonans kolanjiyografi ile de MRG kombine edildiğinde tümör invazyonu hakkında ek bilgi edinilebilmektedir (39,40).

Tedavide öncelikle tercih edilen yöntem mümkünse küratif nitelikte olabilecek cerrahidir fakat hastaların çoğu metastatik veya inoperabl olarak başvurumaktadırlar. Bu hasta gruplarında sistemik hastalık ve korunmuş karaciğer fonksiyonlarında öncelikli olarak tercih edilen tedavi kemoterapi (gemsitabin/sisplatin vb.) olmaktadır. Karaciğere limitli hastalık durumlarında ise radyofrekans veya mikrodalga ablasyon, TAKE, TARE, sistemik kemoterapi gibi tedaviler tercih edilebilmektedir. Siroz ve <2cm tek lezyon varlığında ise karaciğer transplantı da tercih edilebilir seçenekler arasındadır (33).

4.2.2. Karaciğerin Metastatik Tümörleri

Birçok malignite sıklıkla karaciğere metastatik yayılım göstermekte olup karaciğer vücutta lenf nodlarından sonra en sık metastaz izlenen organdır (2). Tüm karaciğer malignitelerinin yaklaşık %70’i metastatik lezyonlar olmakta olup kolorektal kanserler gibi gastrointestinal sistem, pankreas, meme ve prostat kaynaklı adenokarsinomlar, akciğer kanserleri, nöroendokrin tümörler, uveal melanom gibi maligniteler sıklıkla karaciğere metastaz yapabilmektedirler (2,3,41) .

4.2.2.1. Kolorektal Kanserlerin Karaciğer Metastazları

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen kanserler arasında üçüncü sıradadır ve kanser ilişkili ölümler içinde ise ikinci sıradadır (42). Karaciğer ise kolorektal kanserlerde en sık izlenen metastaz bölgesi olup bunu akciğer, periton ve uzak lenf nodları takip etmektedir (43). Hastaların %15-30’u tanı anında metastatik olup başlangıçta lokalize hastalığı olan hastaların ise %20-50’sinde hastalık seyri boyunca metastaz tespit edilmektedir.

Kolorektal kanserlerde kesin tanı genellikle kolonoskopik biyopsi ile konulmakta olup sonrasında evreleme ve metastaz tespiti için kontrastlı toraks-abdomen-pelvis BT ve eğer BT’de şüpheli lezyon saptanırsa karaciğer MRG önerilmektedir. Ayrıca artan tümör belirteci durumlarında ve potansiyel metastatik hastalığın değerlendirilmesinde [Flor-18] Florodeoksiglukoz PET (¹⁸F-FDG PET) görüntüleme faydalı olabilmektedir (44). Kolorektal kanserlerde lezyonun konumu da hastalık prognozunu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Splenik fleksura proksimalinde yerleşimli tümörlerde müsinöz adenokarsinom alt tipi, KRAS ve BRAF mutasyonları daha sık görülmekteyken distal kolon tümörlerinde EGFR ve HER2 genlerinde amplifikasyon ve aberran EGFR yolağı izlenebilmektedir ve proksimal

tümörlerde prognoz distalde yerleşimli tümörlere kıyasla daha kötüdür (45). Tanı sırasında görüntülemelere ek olarak hastalarda sistemik tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi ve prognozun ön görülebilmesi için BRAF, KRAS ve NRAS gibi genetik mutasyonların varlığının araştırılması önerilmektedir (46–49).

Karaciğer metastatik kolorektal kanser tedavisinde cerrahi potansiyel olarak küratif olabilecek bir tedavi seçeneğidir ancak hastaların çoğu cerrahi için uygun bulunmamaktadır (41). Operasyona uygun olan metastatik hastalarda cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %20-45 arasında raporlanmaktadır (49). Geleneksel olarak üçten az lezyonu bulunan, <5 cm tümörleri olan, yalnızca bir lobda hastalık tutulumu olan ve ekstrahepatik hastalığı bulunmayan hastalar cerrahiye uygun olarak görülmüşlerdir (50). Ancak, günümüzde teknik olarak rezektabilite için sayı, boyut veya bilobler tutulum tek başına bir engel taşımamakta olup eğer operasyon sonrası yeterli karaciğer rezervi bulunuyorsa tümörler opere edilebilmektedir (49). Fakat, operasyon sonrası hastaların %55-80'i kadarında relaps izlenebilmektedir. Cerrahi dışında özellikle oligometastatik hastalarda lokal tedavi seçenekleri potansiyel kür veya daha uzun bir sağkalım elde edilmesi için kullanılabilen olup bunlara termal ablasyon, stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) ve TARE/TAKE gibi intraarteriyel tedaviler örnek olarak gösterilebilir. Sistemik tedavi için ise leucovorine, 5-fluorouracile, irinotecan, oksaliplatin gibi kemoteröpatikler ve kombinasyonları (FOLFOX-FOLFIRI gibi) ve bevacizumab, setuksimab, panitumumab, regorafenib gibi hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır (49).

4.2.2.2. Nöroendokrin Tümörlerin Karaciğer Metastazları

Nöroendokrin tümörler gastrointestinal sistemden, pankreastan, akciğerden veya daha nadir olarak diğer organlardan köken alabilen son yıllarda sıklığı artmakla birlikte nadir görülen tümörlerdendir (51). Gastroenteropankreatik tümörler morfolojilerine ve diferansiyasyon derecelerine (52) göre sınıflandırılmaktadırlar (52). Genellikle ki-67 proliferasyon indeksi veya mitoz sayısı gibi kriterler ile iyi diferansiye nöroendokrin tümörler (NET) (*Grade* 1-3) veya kötü diferansiye nöroendokrin karsinomlar (NEK) (*Grade* 3) olarak sınıflandırılmaktadır. Akciğer nöroendokrin tümörleri ise diferansiyasyonlarına göre tipik veya atipik karsinoid tümörler ile büyük hücreli veya küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılmaktadır (53).

Histopatolojik tanı dışında kromogranin-A, 5-HIAA ve eğer klinik olarak hormonal sendrom şüphesi var ise insulin, glukagon, kortizol/adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi belirteçler de evreleme ve karakterizasyon için kullanılabilir (54). BT görüntüleme hastalık yaygınlığının tespitinde sıklıkla kullanılmaktadır ve nöroendokrin tümörlerin genellikle hipervasküler tümörler olması nedeniyle arteriyel fazda hiperdens olarak izlenmektedirler (55).

Karaciğer metastazlarının tespitinde ise MRG daha yüksek hassasiyeti sebebiyle tercih edilebilmektedir. Çoğu NET somatostatin reseptörlerini (SSTR) yüksek düzeyde eksprese etmekte olup evrelemede SSTR hedefli görüntülemeler ile tüm vücudun yüksek hassasiyetle ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/BT gibi yöntemlerle görüntülenmesi mümkün olmaktadır. SSTR görüntüleme okült metastazların ve primeri bilinmeyen NET'lerde primerin tespitinde de etkili bir yöntemdir (56).

Lokal veya bölgesel NET yönetiminde primer tümörün eksizyonu her zaman ön planda bulundurulmalıdır. Küçük boyutlu gastrik ve pankreatik tümörlerde endoskopik submukozal eksizyon ve enükleasyon gibi minimal invaziv yöntemler öncelikli olarak tercih edilmelidir. Ayrıca 1cm'den küçük tümörlerde de yakın takip ile tedavisiz izlem de tercih edilebilmektedir. NEK'de ise çoğu hasta ileri evrede tanı almakta olup cerrahi nadiren küratif olabilmektedir. Metastatik iyi diferansiye tümörlerde karaciğer metastazlarında genellikle tam rezeksiyon mümkün olamamakla birlikte tümör yükünü azaltmak amacıyla cerrahi yöntemler yine de tercih edilebilmektedir. Metastazların hipervasküler nitelikte olması, hastaların genellikle genel durumlarının iyi olması ve korunmuş karaciğer fonksiyonlarına sahip olması intraarteriyel terapilerin NET karaciğer metastazlarında etkin olmasını sağlayabilmektedir. TAKE veya TARE gibi yöntemler ile sistemik tedaviler ve cerrahiyle etkin tedavi sağlanamayan özellikle semptomatik veya yüksek tümör yüküne sahip karaciğer metastazlı hastalarda yüksek tedavi yanıtları elde edilebilmektedir (54,57). Sistemik tedavi olarak ise somatostatin analogları, ¹⁷⁷Lu DOTATATE gibi peptit reseptör radyonüklid tedaviler (PRRT), everolimus, interferon ve sistemik kemoterapi gibi yöntemler tercih edilmektedir (57). Operasyona uygun olmasa bile nöroendokrin tümörlerde tedavi yöntemlerinin gelişmesi ve genellikle yavaş progrese olan tümörler olmaları nedeniyle uzun sağkalım süreleri elde edilebilmektedir.

4.2.2.3. Mide Kanserlerinin Karaciğer Metastazları

Mide kanserleri dünyada kanser ilişkili ölümlerde üçüncü en sık görülen malignitedir (42). İleri evre mide kanserlerinde hematojen metastaz en sık karaciğerde izlenmektedir. Hastaların %4-14'ünde ise tanı anında karaciğer metastazları mevcuttur (58). *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) kılavuzlarında mide kanseri karaciğer metastazları evre 4b hastalık olarak tanımlanmakta ve genellikle agresif onkolojik davranış ile uzak metastazların varlığı ilişkili olarak görülmektedir (59). Bu sebeple sistemik kemoterapiler tercih edilen tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bazı durumlarda ise tartışmalı olsa da mide kanseri karaciğer metastazlarının rezeksiyonu gündeme gelebilmektedir (60).

4.2.2.4. Pankreas Kanserlerinin Karaciğer Metastazları

Pankreas kanserleri son yıllarda dünyada sıklığında artış görülen kanserlerdendir. Pankreas kanseri hastalarında cerrahi uzun sağkalım ve kür etmede tek efektif metot olmakla birlikte çoğu hasta hastalığın ileri evre olana kadar semptom vermemesi nedeniyle cerrahiye uygun olamamaktadır. Hastaların yarısından fazlasında tanı anında metastaz izlenmekte olup karaciğer pankreas kanseri metastazlarının en sık olarak izlendiği organdır (61). Karaciğer metastatik pankreas kanseri hastaları akciğer veya kemik metastazları olan hastalara kıyasla daha kötü prognoza sahiptirler. Çoğu hasta karaciğer metastazı sonrasında cerrahi rezeksiyon şansını kaybetmekte olup bu durumda FOLFIRINOX veya gemsitabin gibi kemoterapiler tercih edilen tedavi yöntemi olmaktadır. Fakat, kemoterapinin de faydası oldukça sınırlı olup FOLFIRINOX ile 11 ay, paklitaksel-gemsitabin kombinasyonu ile 6 ay genel sağkalım elde edilebilmektedir (62,63).

4.2.2.5. Meme Kanserlerinin Karaciğer Metastazları

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup kanser ilişkili ölümlerin ise ikinci sık sebebidir (64). Meme kanseri mortalitesi metastazlara bağlı olup karaciğer, akciğer ve kemik metastazları en sık görülen uzak metastaz alanlarıdır. Meme kanseri hastalarının %5-8'i tanı anında metastatik olup %20'sinde de relaps izlenmektedir. Ayrıca metastatik meme kanseri hastalarının %50-70'inde karaciğer tutulumu izlenebilmektedir (65). Karaciğer metastazı sonrasında prognoz oldukça kötü olup medyan sağkalım süresi 2-3 yıl olarak izlenmektedir (66).

Meme kanseri histolojik ve moleküler profil olarak oldukça heterojen bir hastalık olup en sık olarak invaziv duktal karsinom ve daha az sıklıkta olmak üzere invaziv lobüler karsinom, meduller karsinom, metaplastik meme kanseri ve inflamatuvar meme kanseri gibi alt tipler de görülmektedir. Meme kanserleri östrojen (ER), progesteron (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptör ekspresyonlarına göre sınıflandırılmaktadır. Yapılan araştırmalarda ER(-)/PR(-)/HER2(+) grupta karaciğer metastazları daha sık izlenmekle birlikte ER(+)/PR(+)/HER(-) grup ise karaciğer metastazı gelişme oranı en düşük grup olarak izlenmektedir (67,68).

Meme kanseri karaciğer metastazlarında kolorektal kanserlerin aksine lokal girişimsel tedaviler standart hasta yönetiminde bulunmamakla birlikte en sık uygulanan tedaviler karaciğer rezeksiyonudur (69). İzole karaciğer metastazı bulunan hastalarda karaciğer tümör rezeksiyonunun standart sistemik terapiden daha uzun sağkalıma katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (70). Günümüzde cerrahiye ek olarak radyofrekans (RF) ablasyon, TAHE ve TARE gibi lokal tedaviler de meme kanseri metastazlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

4.3. Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon

Selektif internal radyoterapi (SIRT) gibi isimlerle de anılan transarteriyel radyoembolizasyon günümüzde sıklıkla kullanılan TAKE gibi intraarteriyel uygulanan katater temelli embolik karaciğer tedavilerinden biridir. Genellikle primer ve sekonder karaciğer malign tümörlerinin lokal-bölgesel tedavilerinde cerrahi veya termal ablasyon gibi potansiyel küratif olabilecek tedavilerin uygulanamadığı hastalarda kullanılmaktadır.

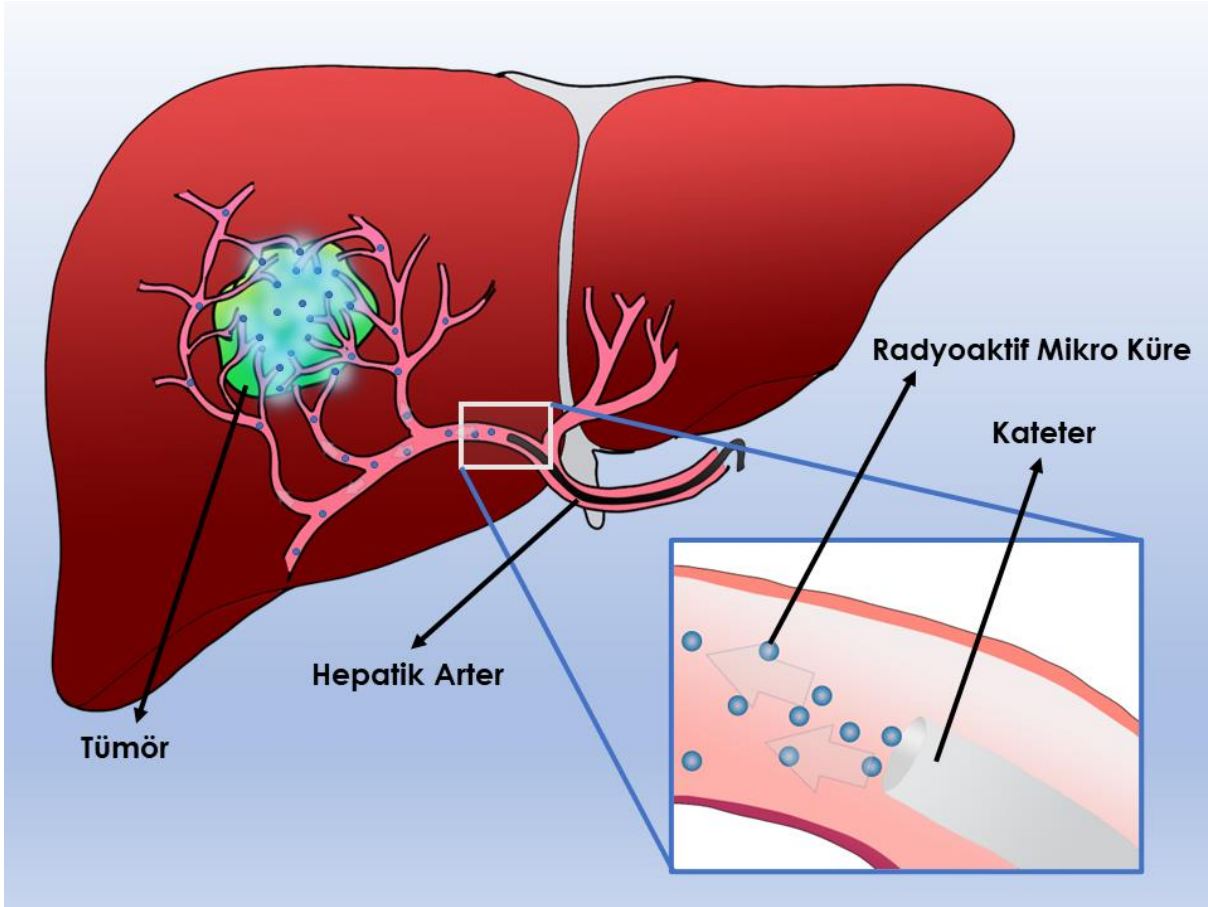
4.3.1. Radyoembolizasyonun Tarihçesi

Embolik radyonüklid tedavi ilk olarak 1947 yılında Muller ve ark. yayınlanan makalede gündeme gelmiştir (71). Söz konusu çalışmada ^{63}Zn izotopu pektin solüsyonu içerisinde operasyona uygun olmayan bronşiyal karsinom ve renal kanser akciğer metastazları bulunan hastalara intravenöz yoldan uygulanmıştır. Bu çalışmayı takiben ^{198}Au mikro-kömür partikülleri ile kombine edilmiş ve ilk defa intraarteriyel yol ile üç akciğer kanseri hastasına uygulanmıştır (72). İlerleyen yıllarda ^{90}Y radyoembolizasyon için öne çıkan bir radyoizotop haline gelmiştir. 1960'lı yıllardan sonra ^{90}Y inaktif ^{89}Y 'nin nötron ile ışınlanmasıyla da üretilmekle birlikte, ana izotopu olan ^{90}S 'den daha ucuz bir şekilde ayrılabilmeye başlanmıştır (73,74). Bu sayede klinik olarak kullanımı artmaya başlamıştır. Zaman içerisinde seramik veya plastik ^{90}Y mikroküreler intraarteriyel tedaviler için geliştirilmeye başlanmıştır. Yttrium oksit küreler üretilmiş ve daha sonrasında bu küreler nötron bombardımanı ile aktive edilerek kullanıma sunulmuştur (75). 1964 yılında tavşanlarda ^{90}Y seramik mikroküreler uygulanmış ve sonraki yıl ise farklı maligniteler bulunan 31 hastada denenmiştir (76,77).

Karaciğer tümörlerinin normal karaciğer parankiminin aksine kanlanması büyük oranda arteriyel olması ve karaciğerin özel bir ikili kanlanma (portal ven/hepatik arter) sayesinde intraarteriyel yol ile tümörlere normal karaciğer dokusunun korunarak yüksek doz radyasyonun ulaştırılabileceği fikri ortaya atılmıştır. 1965 yılında 4 hepatosellüler karsinom hastasına ^{90}Y mikroküreler ile tedavi uygulanmıştır (78). Radyoembolizasyonun erken yıllarında nonselektif uygulamalar neticesinde gastrointestinal ülserler, radyasyon kolesistitleri ve hepatopulmoner şantlar nedeniyle radyasyon pnömonisi gibi yan etkiler izlenmiştir. Bunlara ek olarak uygun bir radyasyon dozimetrisi bulunmaması nedeniyle REILD gibi yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir. Plastik ve seramik mikrokürelerde ayrıca serbest ^{90}Y salınımı gibi faktörler ise kemik iliği toksisitesine yol açabilmektedir (74,79).

İlerleyen yıllarda ise plastik ve seramik mikrokürelere ek olarak polistiren reçine ^{90}Y mikroküreler de geliştirilmiştir. Archer ve ark. yaptığı çalışmalarda ise karaciğer metastazlarının kan akımının büyük bir kısmının normal karaciğer parankiminin aksine hepatik arter ile sağlandığını göstermiştir (80). Elde edilen reçine mikroküreler metastatik kolorektal

karsinom hastalarına laparotomi ile hepatik artere uygulanmış ve birçok hastada tedavi yanıtı edilebilmiştir (81). Aynı zamanda 1980’lerde cam küreler de seramik mikrokürelerin aksine daha kolay üretilen, radyasyona ve çözünmeye dirençli bir alternatif olarak öne çıkmıştır. Cam kürelerin bir başka avantajı ise istenilen boyutlarda üretilibilmeleridir. ^{90}Y cam kürelerin üretiminde stabil ^{89}Y içeren Yttrium-Alumina-Silikat formülasyonu kullanılmakta olup nötron aktivasyonu ile ^{90}Y yüklü küreler edilebilmektedir (79). Cam küreler ile yapılan çalışmalarda da hepatosellüler karsinoma ve kolorektal karsinom hastalarında etkili olabilecek bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Karaciğer tümörlerinde transarteriyel radyoembolizasyon prosedürü

^{90}Y ile işaretli kürelere ek olarak karaciğer tümörlerinde kullanılabilen radyoembolizan ajanlara ^{131}I -Lipiodol örnek olarak gösterilebilir. Lipiodol iyot içeren yağ asit etil esterlerinden oluşmakta olup içeriğinde bulunan iyodun radyoaktif ^{131}I ile değiştirilmesi ile terapötik bir radyoembolizan ajan olarak kullanılabilir (74). Hepatosellüler kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmekle birlikte ^{131}I -Lipiodol’ün kullanımı ^{90}Y ile kıyaslandığında ^{131}I ’un yüksek enerjili gamma emisyonları ve hasta izolasyonu gerekliliği gibi sebeplerle geriye düşmüştür.

Başka bir potansiyel radyoizotop olarak ^{166}Ho içeren poli-L-laktik asit mikro küreler de son zamanlarda üretilmeye ve klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (82). ^{166}Ho kürelerin gamma foton emisyonları sayesinde tedavi öncesi teste yönelik hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde de aynı kürelerin tedaviye kıyasla çok daha düşük dozda uygulanması ile görüntü alınarak tedavi öncesi dozimetrisinin teorik olarak $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ ile yapılan sintigrafilere kıyasla daha doğru olarak yapılabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca ^{166}Ho ve ^{165}Ho izotopları manyetik rezonans görüntüleme ile görüntülenebilmekte olup potansiyel bir dozimetri yöntemi olarak MRG'nin kullanılabilmesini mümkün kılmaktadır.

4.3.2. Radyoaktif Mikro Kürelerin Özellikleri

Reçine ^{90}Y mikro küreler (SIR-Spheres®) ortalama $30\mu\text{m}$ çaplı akrilik polimer yapıda olup ^{90}Y ile üretildikten sonra işaretlenmektedirler. ^{90}Y cam küreler (TheraSphere®) ise ortalama çapları yaklaşık $25\mu\text{m}$ yttrium-alümina-silikat cam kürelerin nötron bombardımanı ile aktivasyonu ile elde edilmektedirler. ^{166}Ho mikro küreler (QuiremSpheres®) ise ^{165}Ho yüklü poli-L-laktik asit kürelerin nötron aktivasyonu ile elde edilmektedir. Tedavi öncesi hepatik perfüzyonun değerlendirilmesi için kullanılan $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ ise $10\text{-}100\mu\text{m}$ boyutları arasında değişen boyutlarda olup hazır kitlerin sağılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ile işaretlenmesi ile elde edilmektedir. ^{131}I -lipiodol (Lipiodol®) ise haşhaş tohumundan elde edilen etioide edilmiş %38 oranında iyottan zenginleştirilmiş yağ asidi etil esterlerinden stabil ^{127}I 'un ^{131}I ile yer değiştirme reaksiyonu ile elde edilmektedir (83).

^{131}I -lipiodol uygulandığı zaman uygulanan bileşiklerin bir kısmı artmış damar geçirgenliği ile tümör mikro çevresine göç etmektedir. ^{131}I 'lu bileşiklerin temizlenmesi lenfatik drenajın zayıflığı gibi sebeplerle oldukça yavaş olup tedavi sonrasında 24. Saatte uygulanan aktivitenin %75-90'ı halen karaciğerde bulunmaktadır.

İntraarteriyel radyoembolizasyon tedavilerde tedavi etkinliği kemoembolizasyon ve embolizasyonun aksine iskemi ile değil radyasyonun etkisi ile elde edilmektedir. Embolizasyon tedavi amacından çok radyasyonun tümöral dokulara daha selektif olarak aktarılmasını sağlayan bir araç olarak kullanılmaktadır.

Cam ve reçine ^{90}Y mikro küreler günümüzde en sık kullanılan radyoembolizasyon ajanları olup öne çıkan farklılıkları şu şekildedir:

- Reçine kürelerde aynı aktivite içeren örneklerde partikül sayısı cam kürelere göre çok daha fazla olup dolayısıyla küre başına mevcut aktivite çok daha düşüktür.
- Aynı zamanda terapötik dozlarda reçine küreler dokuda daha fazla embolik etkiye sebep olmaktadır.

- Muhtemelen küre sayısının fazlalığının mikroskobik düzeyde daha homojen ışınlanmaya sebep olması nedeniyle reçine kürelerde önerilen ve etkili olabilen tedavi dozları genellikle cam kürelere kıyasla daha düşüktür. Bu konu ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak tartışılacaktır.
- Cam kürelerin spesifik gravitesi (yoğunluğu) reçine kürelere oldukça yüksek olup akım dinamiklerinde farklı davranışa sebep olabilir.
- ^{90}Y 'nin primer gamma emisyonu bulunmaması nedeniyle β partiküllerinin çevre dokuyla etkileşimi sırasında yayımlanan bremsstrahlung fotonları ile SPECT görüntüleme yapılabilir. Ancak her ne kadar primer gamma emisyonu bulunmasa da 32/1.000.000 gibi bir oranda çift oluşumu yolu ile pozitron ışıması yapması sayesinde PET görüntüleme de mümkün olmaktadır. ^{166}Ho küreler ise primer gamma emisyonları sayesinde SPECT ile görüntülenebilmekte ve aynı zamanda Holmiyum'un paramanyetik özellikleri sayesinde MRG ile de görüntülenmesi mümkün olmaktadır.

Tablo 4.1. Radyoembolizasyon tedavisinde sıklıkla kullanılan radyoaktif mikro kürelerin fiziksel özellikleri (4,74).

	SIR-Spheres®	TheraSphere®	QuiremSpheres®
Materyal	Reçine	Cam	Poli-L-laktik asit
İzotop	^{90}Y	^{90}Y	^{166}Ho
Yarı Ömür	64,1 saat	64,1 saat	26,8 saat
Maksimum β Enerjisi	2,28 MeV	2,28 MeV	1,77 ve 1,86 MeV
Partikül Boyutu	30 (20-60) μm	25 (20-30) μm	30 (15-60) μm
Embolik Etki	Orta	Düşük	Orta
Vialde Partikül Sayısı	40-80 milyon	1,2-8 milyon	Değişken
Küre Başına Aktivite	40-70 Bq	4534 Bq	200-400 Bq
Spesifik Gravite	1,6 g/dL	3,7 g/dL	1,4 g/dL
Görüntüleme Metodu	SPECT (Bremsstrahlung), PET	SPECT (Bremsstrahlung), PET	SPECT (gamma emisyonu) MRG

4.3.3. Radyoembolizasyon Tedavisinin Rasyoneli ve Hasta Seçimi

Hepatik malignitelerin hepatik arter yoluyla tedavisi tümörlerin arteriyel hipervaskülarizasyonuna dayanmaktadır. Çapı 2 cm'in üzerinde olan tümörlerin kan akımının %80'inden fazlası hepatik arter yoluyla sağlanmakla birlikte tümörlerin aksine normal karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal ven ile sağlanmaktadır. Bu durum radyoembolizasyonu pratik olarak normal karaciğer dokusuna minimal radyasyon maruziyeti ile tümörlere tedavi edici radyasyonu ulaştırabilen bir tedavi yöntemi haline getirmektedir (4).

4.3.3.1. Endikasyonlar

Günümüzde radyoembolizasyon genellikle operasyona uygun olmayan ve/veya kemoterapiye dirençli primer ve sekonder karaciğer malignitelerine uygulanmaktadır (84). Uzun süre boyunca palyatif amaçlı bir tedavi yöntemi olarak görülmekle birlikte son zamanlarda LEGACY gibi çalışmalarda soliter lezyonu olan hepatosellüler karsinom hastalarında ablatif dozlarla belirgin ve devamlı tedavi yanıtları elde edilebileceği gösterilmiştir (30). Aynı zamanda kolorektal karsinom metastazlarında birinci ve ikinci sıra kemoterapilerle kombinasyonları da yoğun bir araştırma konusu olmuştur (6).

HSK'nın aksine karaciğer metastazlarında değişken vaskülarite izlenebilmektedir. Kolorektal, pankreas ve meme metastazlarında daha düşük vaskülarite izlenebilmekle birlikte renal, nöroendokrin, tiroid gibi malignitelerin metastazları ise HSK ile benzer bir şekilde hipervaskülarizasyon gösterebilmektedirler. Bu sebeple hasta seçimi sırasında her hasta ayrı olarak değerlendirilmeli ve tedavi başarısına etki edebilecek faktörler göz önüne alınmalıdır.

4.3.3.2. Kontrendikasyonlar

Güncel Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) kılavuzlarına göre karaciğer tümörlerinde radyoembolizasyon için kesin kontrendikasyonlar şu şekildedir (4):

- Gebelik ve emzirme
- 3 aydan kısa yaşam beklentisi
- Klinik karaciğer yetmezliği (asit, ikterus, ensefalopati vb.)
- Yaygın ekstrahepatik malign hastalık
- Anjiyografik yöntemlerle düzeltilemeyecek; tedavi öncesinde hepatik anjiyografi, *cone-beam* BT veya hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile gösterilen ekstrahepatik gastrointestinal şant varlığı (safra kesesi, lenf nodları, falsiform ligament hariç)

Tanımlanan durumların dışında ayrıca göreceli olarak kontrendikasyon oluşturan durumlar ise şu şekilde sıralanabilir (4):

- Child-Pugh skorunun B7'nin üzerinde olması.
- Yüksek intrahepatik tümör yükü. Tümör türüne, agresifliğine ve vaskülaritesine göre değişmekle birlikte genellikle %50-70 gibi oranların üzerinde tümör yükü genel olarak rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.
- Yüksek ekstrahepatik tümör yükü. Temel olarak bölgesel bir tedavi yöntemi olması sebebiyle seçilecek olan hastaların karaciğer dominant hastalığa sahip olması gerekliliği aşıkardır. İyi diferansiye ve prognozu genel olarak karaciğer metastazlarına bağlı nöroendokrin tümör gibi tümörlerde daha yüksek ekstrahepatik yük kabul edilebilir olmakta iken kolanjiyosellüler karsinoma gibi daha agresif tümörlerde daha dikkatli hasta seçimi önerilmektedir.
- Ana portal vende tümör trombüsü ve sintigrafik olarak yeterli doza ulaşamayacağının gösterilmesi.
- Akut veya kronik böbrek yetmezliği
- Hepatik arter kateterizasyonuna engel olarak durumlar (koagülasyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, kontrast alerjisi vs.)
- Tek bir seansta >30 Gray (Gy) veya kümülatif olarak >50Gy akciğer radyasyon dozuna sebep olacak hepatopulmoner şant varlığı.

4.3.3.3. Özel Durumlar

Tanımlanan kontrendikasyonlara ek olarak tedavi planı çizilirken dikkati alınması gereken bazı durumlar şu şekildedir:

- Eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) öyküsü bulunan hastalarda hepatotoksisite riski artış göstermektedir (85).
- Tekrar radyoembolizasyon tedavileri EBRT kadar kritik olmasa da toksisite riskinde artışa sebep olabilmektedir. Ancak, karaciğer rejenerasyonu tedaviler arasında yeterli süre beklenmesi durumunda tekrarlayan tedavileri kompanse edebilir (86).
- Daha önce peptit reseptör radyonüklid terapi (PRRT) uygulanmış olan hastalarda ise REILD insidansı düşük olup güvenli ve efektif olarak raporlanmaktadır (87).
- Karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (bilirubin, alanin ve aspartat aminotransferaz vs.) bulunan hastalarda özellikle bilobler metastatik hastalarda dikkatli olunmalıdır.
- Radyoembolizasyon öncesi ağır hepatotoksik sistemik tedaviler tedavi sonrası karaciğer yetmezlik riskini arttırabilmekle birlikte kolorektal karsinom hastalarında birinci ve ikinci sıra kemoterapilerle, HSK hastalarında sorafenib ile kombinasyonlarının güvenli olduğu gösterilmiştir (5,88,89).

- Non-dozimetrik yaklaşımlar (tek kompartman metodu/vücut yüzey alanı metodu) hastalara gereğinden fazla radyasyona veya terapötik olmayan düşük doza yol açabilir.

4.3.4. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tedavi öncesinde hastaların evrelemesinin doğru yapılması ve klinik durumunun doğru tespiti uygun hasta seçimi ve tedavinin en doğru şekilde uygulanması için önem taşımaktadır. Hastanın anamnezi, fizik muayene bulguları laboratuvar bulguları ve performans durumu değerlendirilmelidir. Tedavi öncesi değerlendirmede karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra (karaciğer enzimleri, bilirubin, albümin vb.) tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri (APTT/ Protrombin Zamanı (INR)), kreatinin düzeyleri ve serum tümör belirteçleri (karsinoembriyonik antijen (CEA)/AFP/CA-19-9 vb.) görülmelidir. Hastaların hepatik rezervlerinin doğru tespiti tedavi sonrasında gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi ve tedavi başarısı için elzemdir. Karaciğer fonksiyonlarının tespiti için Child-Pugh, MELD ve ALBI skoru gibi parametreler kullanılabilmektedir.

Tablo 4.2. Kronik karaciğer hastalıklarında Child-Pugh skorlaması.

Child Pugh Skorlaması			
Faktör/Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Ensefalopati	Yok	Düşük-orta	Ciddi
Assit	Yok	Düşük-orta (Diüretiğe yanıt veren)	Ciddi (Diüretiğe refrakter)
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albümin (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin Zamanı (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Child-Turcotte-Pugh sınıflandırması her bir parametre için skorların toplamı ile elde edilir: Child A: 5-6 puan Child B: 7-9 puan Child C: 10-15 puan			

Tedavi öncesi görüntüleme tedavi hedefinin ve planının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Tedaviden önceki 30 gün içerisinde karaciğere yönelik segmentasyon ve evreleme amacıyla (karaciğer/tümör hacmi vb.) kontrastlı BT görüntüleme veya MR

görüntüleme gibi anatomik görüntülemelerin uygulanmış olması tedavi başarısı için önerilmektedir. Ayrıca hepatik arter anjiyografisi öncesinde erken arteriyel BT de hepatik arter anatomisinin ve muhtemel aberran varyasyonların tespitini sağlayabilir.

Sistemik hastalığın evrelemesi, metabolik aktif hastalığın tespiti ve bazal görüntüleme amacıyla ^{18}F -FDG PET görüntüleme FDG-avid tümörler için önerilmektedir. Klinik olarak ekstrahepatik hastalığın tespiti ile tedaviye uygun hastaların seçimine katkı sağlamaktadır. Radyoembolizasyon sonrasında yanıt değerlendirme için ise ^{18}F -FDG PET görüntüleme, BT ve MRG gibi anatomik görüntülemelerin aksine (2-3 ay) tedavi sonrası 4-6 hafta gibi kısa bir sürede tedavi yanıtını gösterebilmektedir (90). Radyoembolizasyon tedavisinde hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası ^{18}F -FDG PET görüntülemenin prognozunu öngörülmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (91,92). TARE tedavisinin sıklıkla uygulandığı hastalık grubu olan HSK'ler ise değişken ^{18}F -FDG aviditesi göstermektedirler. Yapılan çalışmalarda HSK görüntülemesinde ^{18}F -FDG'ye ek olarak kullanılabilen ^{18}F -Florokolin (FCH) PET görüntülemenin de ^{18}F -FDG PET ile benzer şekilde hem tedavi öncesinde değerlendirme hem de tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla kullanıldığında prognozu öngörebildiği gösterilmiştir (93–95). Prostat kanserinin yanı sıra HSK hastalarında da sıklıkla tutulum gösterdiği bilinen ^{68}Ga -Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) görüntüleme de tedavi öncesi değerlendirmede ve tedavi yanıtının gösterilmesinde potansiyel taşımakla birlikte bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (96–98). Radyoembolizasyonun yine sıklıkla uygulandığı ve düşük ^{18}F -FDG aviditesi gösterebilen nöroendokrin tümörlerde de ^{68}Ga -DOTATATE PET görüntülemenin yine benzer şekilde tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve prognozunu öngörülmesinde kullanışlı olabileceği gösterilmiştir (99,100).

Genel prensip olarak TARE tedavisinin etkin olması için karaciğer-dominant hastalığın veya başka bir deyişle sınırlı ekstrahepatik tutulumun bulunması gerektiği varsayılmaktadır. Ancak sınırlı kabul edilebilir ekstrahepatik hastalık sınırları halen net olarak tanımlanamamış olup primer tanıya göre kabul edilebilir sınırlar değişkenlik göstermektedir. Örneğin metastatik kolorektal karsinoma hastalarında beşe kadar akciğer nodülünün ve ileride ek tedavi uygulanabilecek başka bir bölgede mevcut metastazın kabul edilebilir ekstrahepatik hastalık limiti olarak belirlenebileceği önerilmektedir (4). İKK hastalarında ise lenf nodu metastazlarının sağkalıma negatif etkisi gösterilememiştir, ancak solid organ metastazlarında daha dikkatli hasta seçimi önerilmektedir (101). Yine benzer şekilde sınırlı ekstrahepatik metastazın HSK hastalarında sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (102).

4.3.5. İşlem Sırasında Görüntüleme ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi

Radyoembolizasyon tedavisinin uygulanması öncesinde hepatic vasküler anatomisinin tanımlanması, olası aberran damarların ya da malformasyonların tanımlanması, karaciğer dokusunun ve tümörlerin perfüzyonunun tespiti, ekstrahepatik kontrastlanmanın ve olası gastrointestinal sistem şantlarının önceden tespiti ve tedavi öncesinde dozimetrisinin mümkün kılınması için genellikle ^{99m}Tc -MAA radyofarmasötığının enjeksiyonunun yapıldığı dijital çıkarım anjiyografisi (DSA), *cone beam* BT ile hepatic/çölyak arter anjiyografisi uygulanmalıdır (4).

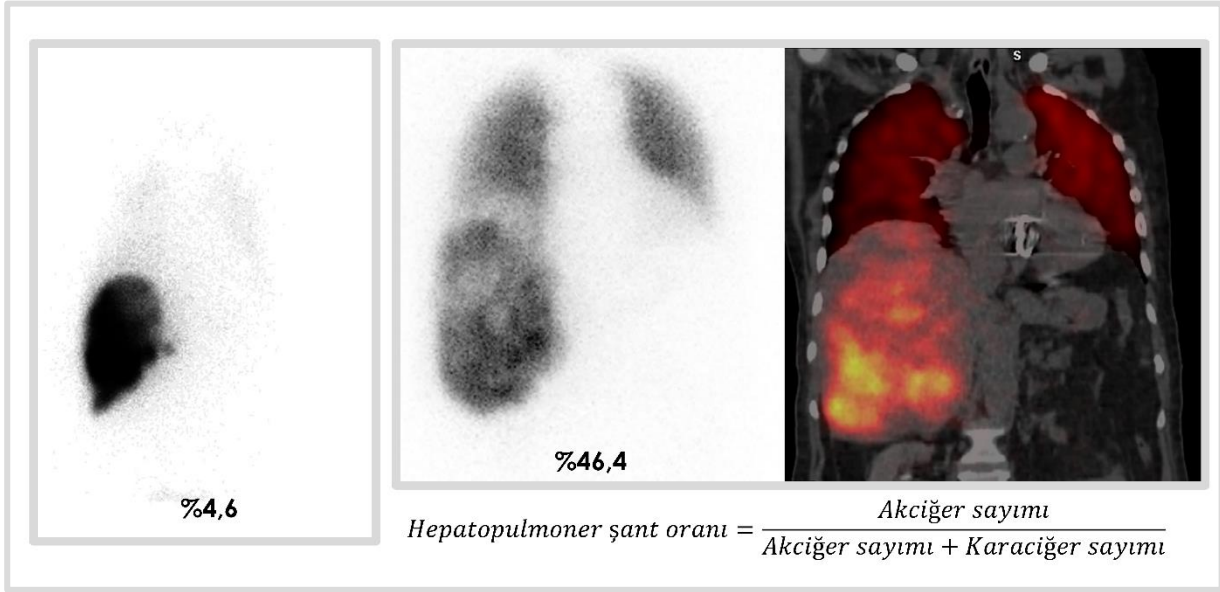
Tedavi öncesi simülasyon amacıyla yapılan ^{99m}Tc -MAA ile hepatic arter perfüzyon sintigrafisi ile tedavi sonrasında alınan görüntülerde gerek MAA ile mikro küreler arasında olan farklılıklar gerekse de operatör kaynaklı kateter pozisyonu, açısı, enjeksiyon hızı ve vasküler spazm gibi faktörlerle değişen oranlarda uyumsuzluk görülebilmektedir. ^{90}Y mikroküreler ile yapılan çalışmalarda tedavide tümör tarafından absorbe edilen radyasyon dozu ile ^{99m}Tc -MAA sintigrafisinde öngörülen doz arasında ortalama %6 ve maksimum %20 farklılıklar gösterilmiştir (9,103). Her ne kadar bazı hastalarda gerçek doz ile farklılıklar görülebilsede MAA ile yapılan sintigrafi ile tedavi planlanması ve dozimetri önerilmektedir.

Genellikle toplamda 150MBq ^{99m}Tc -MAA enjeksiyonu sonrasında tercihen 1 saat içerisinde planar ve SPECT/BT görüntüleme önerilmektedir. Güncel kılavuzlarda öncelikle planar görüntülerle akciğer şant oranı hesaplanması ve karaciğer/abdomeni kapsayan SPECT/BT görüntüleme ile olası hepatogastrik şantların görüntülenmesi önerilmektedir (9). Planar görüntülemenin tüm vücut görüntüleme ile yapılması ile tiroid ve mesanede bulunan serbest ^{99m}Tc 'a ilişkin aktivitenin tespiti de mümkün olmaktadır. Alınan SPECT/BT görüntüleme ise aynı zamanda tedavide uygulanacak olan aktivitenin hesaplanması amacıyla da kullanılabilir.

Attenuasyon düzeltilmesi olmaksızın planar görüntüleme üzerinden yapılan analizde akciğer şant oranı gerçek şant oranının üzerinde hesaplanmaktadır. Ancak literatürde mevcut tolerans dozlarının planar görüntülerle elde edilen empirik verilerle tespit edilmiş olması sebebiyle planar görüntüleme akciğer şant hesaplanması için kullanılması gereken öncelikli yöntemdir (104,105). Planar görüntülerde klinik olarak önemli olabilecek şant tespit edilen hastalarda (>%10) akciğere yönelikte saçılım ve attenuasyon düzeltilmesi uygulanmış SPECT/BT görüntüleme hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında önerilmektedir (4,9).

Akciğer şant oranı temel olarak şu formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{Akciğer Şant Oranı} = \frac{\text{Akciğer Sayımları}}{\text{Akciğer Sayımları} + \text{Karaciğer Sayımları}}$$



Şekil 4.6. Düşük ve yüksek düzeyde akciğer şantı izlenen hastalara ait planar sintigrafi ve SPECT/BT görüntüleri.

4.3.6. Tedavi Stratejisinin Belirlenmesi

Tümör yüküne, histolojisine, yaygınlığına ve boyutuna göre radyoembolizasyon tedavisinde çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bu yöntemler radyasyon segmentektomisi gibi sınırlı hacme çok yüksek doz radyasyon uygulanmasından, karaciğer her iki lobuna aynı anda bilobler tedavi uygulanmasına kadar uzanan spektrumdadır.

4.3.6.1. Radyasyon Segmentektomisi ve Lobektomisi

Karaciğerde iki veya daha az segmentte tutulum olan hastalarda selektif bir şekilde hedef hacme çok yüksek doz radyasyon güvenle uygulanabilir. Bu yaklaşım radyasyon segmentektomisi olarak adlandırılmakta olup yüksek yanıt oranları ile daha uzun progresyonsuz sağ kalım zamanı sağlamakta ve kemoembolizasyona göre daha üstün görülmektedir (106–108). Rölatif düşük bir hacimde ışınlama uygulanması sebebiyle nispeten güvenli bir tedavi yöntemidir.

Yalnızca tek lobda hastalığı bulunan bazı hastalarda yetersiz rezidü karaciğer rezervi nedeniyle operasyon uygulanamamaktadır. Bu gibi hastalarda lobar tedavi uygulanması ile hem hastalık kontrolü hem de ileride cerrahiye uygun hale gelebilmesi amacıyla radyoembolizasyon ile kontralateral lob hipertrofisi sağlanabilir. Evresi gerileyen ve/veya yeterli karaciğer rezervi oluşan hastalarda da potansiyel olarak küratif olabilecek cerrahiler uygulanabilir (109,110).

4.3.6.2. Unilober Tedavi

Karaciğerin yalnızca bir lobunda tutulum bulunan fakat; portal hipertansiyon, trombüs, siroz, ekstrahepatik hastalık gibi sebeplerle küratif cerrahi uygulanamayacak hastalara palyatif amaçlı radyoembolizasyon tedavisi uygulanabilir. Bu gibi hasta gruplarında genellikle altta yatan karaciğer hastalığı bulunması nedeniyle kompartmantal dozimetrisinin uygulanması ve hastaların karaciğer fonksiyonu ile tedavi uygulanacak olan lobda mevcut karaciğer rezervine göre normal karaciğerin maruz kaldığı radyasyon dozlarının sınırlanması önerilmektedir (4).

4.3.6.3. Bilober ve Sıralı Bilober Tedavi

Yaygın karaciğer hastalığı sebebiyle küratif cerrahiler ve radyasyon segmentektomisi/lobektomisi gibi tedaviler uygulanamayan hastalara tümörlere yüksek ve normal karaciğere tolere edilebilir dozlar planlanarak bilober tedavi uygulanabilir. Yüksek tedavi dozları tedavi yanıtıyla ilişkili olmakla birlikte fonksiyonel karaciğer dokusunun yüksek doza maruz kalması durumunda da REILD gelişme riski artış göstermektedir (4).

Bazı durumlarda teröpatik tümör dozlarına normal karaciğer parankiminin maruz kalacağı yüksek doz veya yetersiz karaciğer fonksiyonu gibi sebeplerle çıkılamamaktadır. Bu sebeple uygulanabilecek bir diğer strateji de sekansiyel bilober tedavi olmaktadır. Bu durumlarda ilk tedaviden 6 hafta-3 ay arasında bir süre sonra ikinci tedavi uygulanabilmektedir. Bu süreçte karaciğer rezervinin geri kazanılması sağlanarak toksisite gelişme riski düşürülebilmektedir.

4.3.7. Radyoembolizasyonda Dozimetri

Radyoembolizasyon tedavisinde en önemli aşamalardan birisi olan uygulanacak aktivitenin belirlenmesi için yıllar içinde empirik ve dozimetrik çeşitli modeller önerilmiş ve kullanılmıştır. Empirik yöntemlerde tümörün ve normal karaciğerin alacağı dozlar direkt olarak hesaplanmamakta olup karaciğerdeki tümör yüzdesi, vücut yüzey alanı gibi yöntemler hesaba katılmaktadır.

4.3.7.1. Tümör Yüküne Göre Doz Hesabı

Reçine küreler için önerilen ilk empirik yöntem yalnızca karaciğerdeki tümör yüküne bağlı olarak empirik dozların kullanıldığı yöntemdir. Eğer karaciğerdeki tümör yükü %25'in altında ise 2 Gigabecquerel (GBq) ⁹⁰Y küreler kullanılmakta iken %25 ile %50 arasında 2,5 GBq ve %50'den fazla ise 3 GBq aktivite kullanılmaktadır (83).

4.3.7.2. Vücut Yüzey Alanına Göre Doz Hesabı

Vücut yüzey alanı (BSA) temelli doz hesabı reçine mikro küreler için önerilmiş ikinci bir empirik yöntem olup sağlıklı popülasyonda karaciğer hacminin BSA ile korelasyonuna dayanmaktadır (111). Uygulanacak olan aktivite şu şekilde hesaplanmaktadır (83):

$$Aktivite (GBq) = (BSA - 0,2) + \frac{Tümör Hacmi}{Karaciğer Hacmi}$$

Empirik yöntemler uzun süre boyunca kullanılmış olmakla birlikte gerçek karaciğer ve tümör hacmine göre kişiselleştirme bulunmaması ve HSK gibi tanıları bulanan hastalarda mevcut olan siroz gibi hastalıklar nedeniyle karaciğer hacminin beklenenden küçük olması nedeniyle gereğinden fazla doz uygulanması ve büyük karaciğer hacmine sahip hastalarda yetersiz aktivite uygulanması gibi sonuçlara sebebiyet verebilmesi nedeniyle artık güncel kılavuzlarda önerilmemektedir (4).

4.3.7.3. Tek Kompartman Dozimetrisi

⁹⁰Y cam küreler için Salem ve ark. (112) tarafından önerilen yöntemde tedavi uygulanacak olan hacimde uygulanacak mikro kürelerin homojen dağılacığı kabulü ile uygulanacak olan kürelerin aktivitesi ve radyasyon dozu hesaplanabilmektedir (83). Uygulanan bu yöntemde belirli bir karaciğer hacmine uygulanacak olan aktivite ile elde edilecek radyasyon dozu 1 kg dokuya 1 GBq ⁹⁰Y radyonüklidinin bozunma süresi bozunca yaklaşık olarak 50 Joule (J) enerji (Gy) aktarmasına dayanarak şu formül ile hesaplanabilmektedir:

$$Doz_{karaciğer}[Gy] = \frac{Aktivite [GBq] \times 50 \left[\frac{J}{GBq} \right]}{Hedef Kütlesi [kg]}$$

Aynı formül aktiviteyi ön plana alarak ⁹⁰Y kürelerde şu şekilde ifade edilebilir:

$$Aktivite[GBq] = Hedeflenen Doz [Gy] \times \frac{Hedef Kütlesi [kg]}{50 \left[\frac{J}{GBq} \right]}$$

¹⁶⁶Ho için ise uygulanan 1 kg doku başına beta emisyonları ile 15,87 Gy radyasyon dozu ulaştırılması hesaba katılırsa ¹⁶⁶Ho mikro küreler için doz hesabı şu formül ile yapılabilir (4):

$$Aktivite[GBq] = Hedeflenen Doz [Gy] \times \frac{Hedef Kütlesi [kg]}{15,87 \left[\frac{J}{GBq} \right]}$$

Kompartman kütlesi hastaya daha önce uygulanmış olan BT, MRG, PET ve ^{99m}Tc-MAA SPECT gibi görüntüleme yöntemleri ile hesaplanabilmektedir. Tek kompartmantal yöntemde hastalara genellikle tümör yükü ve karaciğer rezervi gibi durumlar dikkate alınarak ⁹⁰Y cam kürelerde 80 Gy ile 150 Gy arasında dozlar uygulanmaktadır (4). Aynı yöntem

kullanılarak 1 kg akciğer dokusu için ^{90}Y mikro kürelerde öngörülen radyasyon dozu da şu şekilde hesaplanmaktadır:

$$Doz_{akciğer} [Gy] = Uygulanan\ aktivite [GBq] \times Akciğer\ Şant\ Fraksiyonu \times 50$$

Maksimum tolere edilebilir akciğer radyasyon dozu bir tedavi için 30 Gy ve kümülatif olarak 50 Gy olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Tek kompartman dozimetrisinde güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).

Tanı	Klinik Senaryo	Perfüze Hacim Dozu (^{90}Y cam küre) [Gy]	Perfüze Hacim Dozu (^{90}Y reçine küre) [Gy]
HSK	Segmentektomi	>400 (30)	>150 (113)
	Lobektomi	>150 (10)	Önerilmemekte
	Unilobar	80-150 (10,114,115)	
	Bilobar	80-150 (86,116,117)	
Metastatik Kolorektal Karsinom	Segmentektomi	>400 (118)	>150 (113)
	Lobektomi	140-150	Önerilmemekte
	Unilobar	80-150 (119)	
	Bilobar	80-150 (119)	

4.3.7.3. Multi Kompartman Dozimetrisi

Tek kompartman yöntemleri uzun bir süre kullanılmış olmakla birlikte uygulanan hacimde mikro kürelerin dağılımının homojen olduğu kabulüne dayanmaktadır. Fakat gerçek dağılım genellikle bu şekilde olmamakta ve hastada tümöral/non-tümöral dokuda aktivite dağılımı göz ardı edilmektedir. Multi kompartman dozimetride ise farklı kompartmanlar oluşturularak (tümör/normal karaciğer/akciğer) uygulanan radyoaktivitenin bu kompartmanlardaki ortalama dozları hesaplanmaktadır. Bu yöntem ile toksisiteye sebep olmaksızın tümör dokuya uygulanabilecek maksimum doz ulaştırılabilmektedir (4).

Multi kompartman yöntemde genellikle anatomik görüntülemelerle (BT veya MRG) segmentasyon uygulanıp aktivite dağılımını temsil eden fonksiyonel görüntülerin (SPECT) rekonstrükte edilerek anatomik görüntülerle hizalanması ve kompartmanlardaki aktivite derişimleri ile tümör/normal karaciğer oranının bulunmasını sağlanmaktadır. Tümör/normal karaciğer aktivitesi ise şu şekilde hesaplanabilmektedir:

$$\frac{T}{N} = \frac{Aktivite_{tümör} [MBq]/Kütle_{tümör} [kg]}{Aktivite_{normal} [MBq]/Kütle_{normal} [kg]}$$

Tümör/normal karaciğer oranı hesaplandıktan sonra standart tek kompartman dozimetrisi kullanılarak tümör ve normal karaciğer kompartmanları birbiri cinsinden ifade edilebilir ve her bir kompartman için doz hesaplaması şu formül ile elde edilebilir:

Toplam aktivite [GBq]

$$= \frac{Doz_{tümör}[Gy] \times Kütletümör[kg] + Doz_{normal}[Gy] \times Kütlenormal[kg]}{Dönüşüm Faktörü \times (1 - Akciğer Şant Fraksiyonu)}$$

Tümör dozu ise şu şekilde ifade edilebilir:

$$Doz_{tümör}[Gy] = Doz_{normal}[Gy] \times \frac{T}{N}$$

Dönüşüm faktörü ise ^{90}Y için 49,67 J/GBq ve ^{166}Ho için ise 14,85 J/GBq olarak kullanılmaktadır.

Bu yöntem ile her bir kompartmandaki ortalama doz hesaplanabilir ve hem tümör hem normal karaciğer dokusu için belli limitler dahilinde toksisite gelişmeksizin uygulanabilecek en yüksek tedavi dozu uygulanabilir. Ancak göz önünde bulundurulması gerek önemli bir nokta ise bu yöntemde dokulardaki dozun heterojenitesi dikkati alınmamaktadır (4).

Tablo 4.4. Multi kompartman dozimetrisinde ^{90}Y cam küreler için güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).

Tanı	Klinik Senaryo	Normal Karaciğer Dozu [Gy]	Perfüze tümör Dozu [Gy]
HSK	Lobektomi	≥ 88 (120)	≥ 205 (10)
	Unilobar	$< 50-90$ (karaciğer rezervine göre) (121)	≥ 205 (10) Büyük lezyonlarda ≥ 250
	Bilobar	$< 50-90$	≥ 205 (122)
Metastatik Kolonorektal Karsinom	Lobektomi	$< 50-90$	≥ 189 (12)
	Unilobar	$< 50-90$	≥ 189 (12)
	Bilobar	$< 50-90$	≥ 189 (12)

Tablo 4.5. Multi kompartman dozimetrisinde ^{90}Y reçine küreler için güncel EANM kılavuzlarında önerilen doz limitleri (4).

Tanı	Klinik Senaryo	Normal Karaciğer Dozu [Gy]	Perfüze tümör Dozu [Gy]
HSK	Lobektomi	>70 (113)	$\geq 100-120$ (113)
	Unilobar	<40 (113)	$\geq 100-120$ (123)
	Bilobar	<30-40 (karaciğer rezervine göre) (113)	$\geq 100-120$ (123)
Metastatik Kolikorektal Karsinom	Lobektomi	>70 (113)	>100 (113)
	Unilobar	<40 (113)	>100 (124)
	Bilobar	<30-40 (karaciğer rezervine göre) (113)	>100 (124)

4.3.7.4. Voksel Temelli Dozimetri

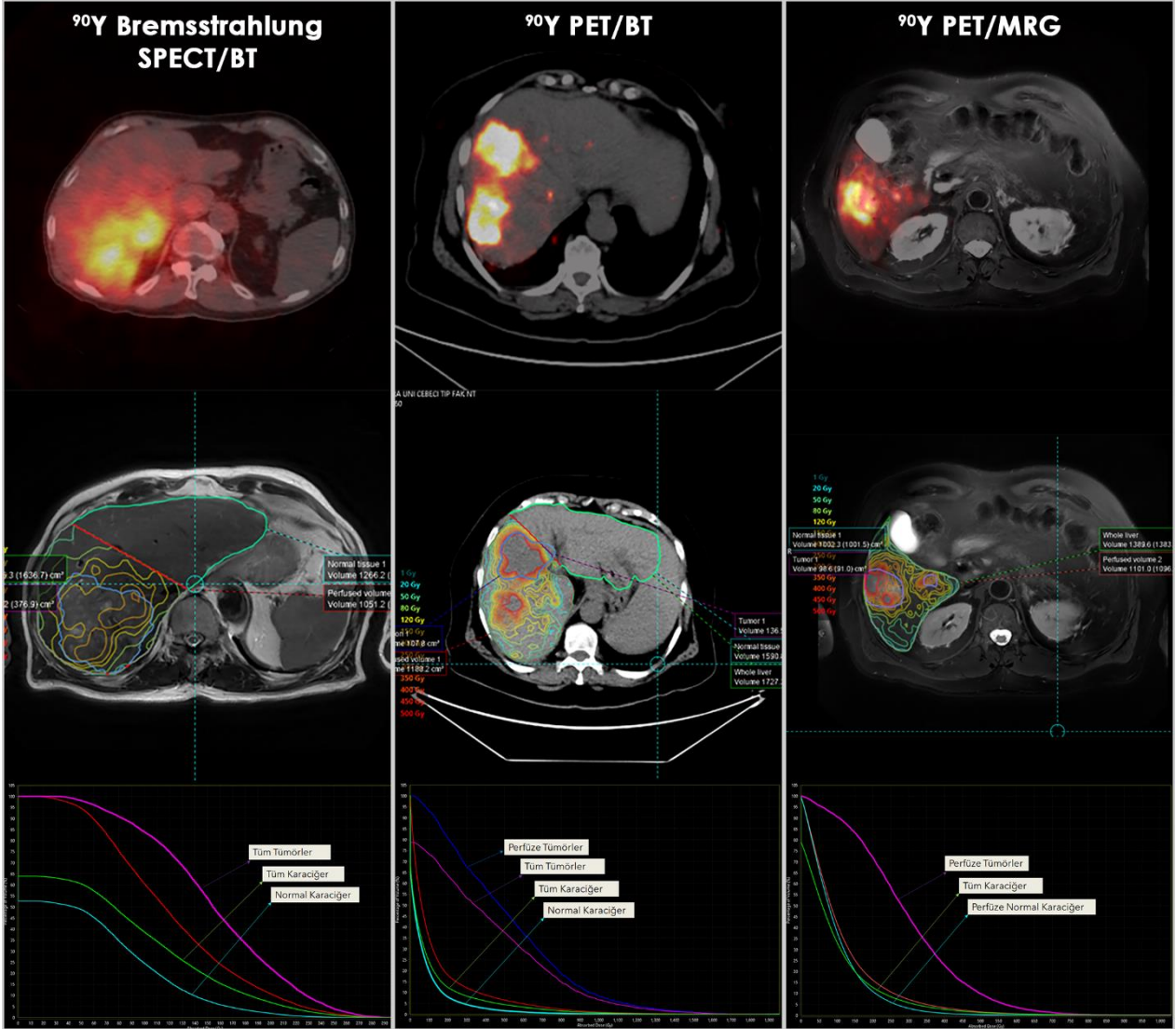
Uygulanan mikro kürelerin bir kompartmanda tamamen homojen dağılım göstermediği ve belli bir heterojenitenin çoğu hastada görülebildiği bilinmektedir. Bu heterojenite kompartmantal yöntemlerde göz ardı edilmekte ve yalnızca ortalama doz planlamaya dahil edilmektedir. Voksel temelli dozimetride ise karaciğer ve tümör uzayında üç boyutlu voksellerin değerleri ile küçük uzaysal alanlarda doz heterojeniteleri ve gradientleri genellikle doz-hacim histogramları şeklinde eksternal radyoterapilerde kullanılan yöntemlere benzer şekilde ifade edilebilmektedir. Bu konuda araştırmalar yapılmakla birlikte standart ortalama dozun kullanıldığı kompartmantal dozimetriye üstünlüğünün kanıtlanması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (125,126).

4.3.8. Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedavi sonrası doğrulama, tedavi öncesinde yapılan simülasyon ve uygulanmış olan tedavi arasındaki uyumsuzlukların tespiti, olası daha önce öngörölmüş veya görölememiş olan komplikasyonların tespiti (gastrointestinal şant gibi), erken dönemde önlem alınması ve son olarak da tatmin edici olmayan mikro küre dağılımının tespiti ile erken dönemde tekrar girişim ile hedeflenen tedavinin uygulanabilmesini sağlama potansiyeli nedeniyle önem taşımaktadır (9).

^{90}Y 'nin intrinsik gamma emisyonu bulunmaması sebebiyle tedavi sonrasında görüntölemesi özen gösterilmesi gereken bir konu olarak öne çıkmaktadır. Beta emisyonlarının çevre dokularda atom çekirdekleri ile etkileşmesi ile ortaya çıkan bremsstrahlung emisyonu ile SPECT görüntüleme mümkün olmakla birlikte 32/1.000.000 bozunumda ortaya çıkan çift oluşumu ile yayımlanan pozitronlar sayesinde uygulanması mümkün olan gelen ^{90}Y PET

görüntülemenin ^{90}Y bremsstrahlung SPECT'e kıyasla üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (127–129).



Şekil 4.7. Farklı hastalarda tedavi sonrasında alınmış ^{90}Y Bremsstrahlung SPECT/CT, ^{90}Y PET/CT ve ^{90}Y PET/MRI örnekleri ile bu görüntülerle yapılmış olan voksel temelli dozimetri ve doz-hacim histogramları.

^{90}Y PET görüntüleme için sınırlı pozitron emisyonları nedeniyle mümkün olan en yüksek sensitiviteye sahip cihazlar kullanılarak (mümkünse time-of-flight ve dijital) görüntülenmelidir. Görüntüleme süresi de mümkün olduğunca uzun tutulmalı ve her yatak pozisyonu başına en azından 15 dakika sayım toplanmalıdır (9). Literatürde dozimetri için çalışmalar genellikle PET/CT ile uygulanmış olup ^{90}Y PET/MRI'de sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (15,18,130–132). PET/CT çalışmalarında genellikle serbest solunumda görüntüleme yapılmakta olup diyaframın dikey hareketi nedeniyle PET görüntüleme parsiyel hacim etkisine uğrayabilmekte ve tam anlamıyla doğru bir dozimetrimin yapılmasına potansiyel

olarak engel teşkil etmektedir. Ayrıca günümüzde PET/MR cihazlarında sıklıkla kullanılan daha ileri detektör teknolojileri sayesinde (silikon bazlı foton çoğaltıcı devreler) daha yüksek hassasiyetle PET ve MR görüntülerinin hasta solunumuyla senkronize edilmesi ile daha doğru dozimetri yapılması mümkün olabilir. MRG'nin yüksek yumuşak doku kontrastı ile de tümör segmentasyonu daha doğru şekilde yapılabilir ve dozimetri bu sayede daha etkin hale gelebilir. Bu hipotezlerin kanıtlanması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

4.3.9. Komplikasyonlar ve Advers Etkiler

Radyoaktif mikrokürelerin karaciğer içerisinde ve dışarısında sebep olabileceği birçok komplikasyon bulunmaktadır. İzlenmesi muhtemel komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- Mikro kürelerin gastrointestinal sistem veya pankreasa ulaşması ile akut abdominal ağrı, ülserasyon ve akut pankreatit gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (133). Mide veya duodenum mukozasında gelişebilecek bu ülserler normal mukozal ülserlerin aksine serozadan köken almaktadır.
- Akciğer dokusunun hepatopulmoner şantlar yoluyla yüksek dozda radyasyona maruz kalması neticesinde radyasyon pnömonisi gibi nadir görülen ancak hayatı tehdit edebilen komplikasyonlar gelişebilmektedir (134–136). Her ne kadar daha önce akciğer dokusu için bazı doz limitleri belirlenmiş olsa da bu belirlenen limitler akciğer şantının hepatic arter perfüzyon sintigrafisinde genellikle olduğundan yüksek olarak hesaplanması nedeniyle güncel kılavuzlarda rölatif kontrendikasyon olarak yer almıştır.
- Normal karaciğer dokusuna radyasyonun etkisi sonucu radyasyon hepatiti veya radyoembolizasyon ilişkili karaciğer hastalığı (REILD) gelişebilmektedir. REILD genellikle tedavi sonrasında 2-6. aylar arasında başlamakta ve genellikle artmış bilirubin düzeyleri ile düşük albümin ve asit ile ortaya çıkmaktadır (137). Bu bulgulara hastalık progresyonu da bazı durumlarda eşlik edebilmekte ve REILD tanısını güçleştirebilmektedir.
- Radyoembolizasyon tedavisi direkt olarak ilişkili gösterilemese de biliyer girişim öyküsü olan hastalarda enfeksiyon ihtimalini arttırabilir.

Bu komplikasyonların dışında genellikle ciddi bir duruma yol açmayan tedavi sonrası sıklıkla gözlenebilen advers etkiler ise yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, ateş, geçici lenfopeni ve geçici karaciğer enzim yüksekliğidir (4).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif ve prospektif iki koldan oluşan bu ambispektif çalışma için 27.04.2022 tarihinde Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmış olup Helsinki Bildirgesi'ne ve İyi Klinik Uygulamaları'na uygun şekilde yürütülmüştür. Prospektif olarak dahil edilen tüm hastalarda bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

5.1. Hasta Grubu

Ocak 2021-Mayıs 2022 arasında TARE tedavisi uygulanmış ve daha sonrasında 24 saat içerisinde ⁹⁰Y PET/MRG uygulanmış olan hastaların retrospektif olarak; Mayıs 2022-Ağustos 2023 arasında TARE tedavisi uygulanmış ve daha sonrasında 24 saat içerisinde ⁹⁰Y PET/MRG uygulanmış olan hastaların ise prospektif olarak çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

Çalışmaya;

- Radyolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış primer ve metastatik karaciğer tümörü bulunan ve ⁹⁰Y mikro küreler ile TARE tedavisi uygulanan,
- Tedaviden sonraki 24 saat içerisinde ⁹⁰Y PET/MRG uygulanmış olan,
- Tedavi öncesi ve sonrasında en az 3 aylık takip verileri ile ¹⁸F-FDG ve/veya ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/BT veya PET/MR görüntüleri bulunan,
- *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans skoru ≤ 2 olan,
- Klostrofobi veya ciddi ağrısı bulunmayan,
- Bilgilendirmiş onam verebilen hastalar dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri ise:

- Gebelik/laktasyon
- 18 yaşından küçük yaş
- Çekimi engelleyecek ciddi ağrı, klostorofobi
- ECOG performans skoru >2
- Tedavi öncesi veya sonrası verilerine ve görüntülemelerine ulaşamayan
- Hastanın çalışmaya dahil olmak istememesi olarak belirlenmiştir.

5.2. Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi ile Tedavi Planlanması ve Uygulanması

Kliniğimize TARE tedavisi için yönlendirilen ve tedaviye uygun bulunan hastalara tedavi öncesinde alanında 34 yıllık ve 11 yıllık tecrübeye sahip iki girişimsel radyolog tarafından femoral arter ponksiyonu sonrasında simülasyona yönelik çölyak/hepatik anjiyografi eşliğinde ^{99m}Tc-MAA enjeksiyonu yapılmış ve takibinde 4 saat içerisinde hepatik arter perfüzyon sintigrafisi çekilmiştir. Hastalara toraks ve karaciğerden anterior-posterior ve lateral

pozisyonlarda planar sintigrafiler çekilmiş ve ardından 128 matriks, 60 çekim açısı, her adım başına 20sn sayım ile SPECT/BT görüntüleme yapılmış, bu görüntüler *ordered subset expectation maximization* (OSEM) 4 iterasyon 10 *subset* ve *Butterworth* filtresi ile rekonstrükte edilmiştir. Hepatopulmoner şant oranı ise planar görüntüler üzerinden anterior-posterior görüntülerde sayımların geometrik çarpımlarının oranı ile hesaplanmıştır.

Daha sonrasında hastalara elde edilen bu görüntüler ile ekstrahepatik tutulum durumu değerlendirilmiş ve daha önce kayıtlı bulunan kontrastlı anatomik incelemeler ile SPECT/BT sekansları hizalanmıştır. Bu sayede kontrastlı incelemeler (MRG gibi) üzerinden segmentasyonlar uygulanmış ve güncel kılavuzların ışığında hastalara multi kompartmantal dozimetri ile tedaviler planlanmıştır. Bazı hastalarda ise hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile lezyonların yeterince perfüze olmaması, gastrointestinal tutulum bulgusunun bulunması, daha selektif tedavilerin mümkün görülmesi gibi sebeplerle tedavi planında değişikliğe gidilmiş; ek enjeksiyonlar, daha proksimal veya daha distal kateter pozisyonlarından tedavi uygulanması gibi uygulamalar yapılmıştır.

Tedaviler simülasyona yönelik hepatik arter anjiyografisinden yaklaşık bir ya da iki hafta sonra yine aynı radyologlar tarafından uygulanmış ve tedavi uygulandıktan sonra hastalara immobilizasyon, hidrasyon, analjezi ve proton pompası inhibitörü tedavisi uygulanarak bir gece serviste takip edilmiştir.

5.3. ⁹⁰Y-PET/MRG Çekim Protokolü

Hastalara tedavi sonrasında 24 saat içerisinde ⁹⁰Y PET/MR görüntüleme uygulanmıştır. ⁹⁰Y radyonüklidinin 64 saat yarı ömrü bulunması ve uygulanan mikro kürelerin kapillerleri geçemeyerek sabit olarak karaciğer dokusunda kalması sayesinde tek zaman noktasında görüntüleme ile dozimetri mümkün hale gelmiş ve hasta konforu açısından görüntülemelerin çoğu anjiyografi ve tedavi uygulamasından sonraki gün yapılmıştır. Hastaların karaciğer boyutuna göre bir veya iki yatak pozisyonu ile PET/MR görüntüleme yapılmıştır. PET/MR görüntüleme için silikon temelli foton çoğaltıcı devre ve time-of-flight teknolojisine sahip bir entegre PET/MR sistemi olan 3 Tesla GE HealthCare SIGNA PET/MR sistemi kullanılmıştır.

PET görüntülerinde; tek yatak pozisyonu varsa 30 dakika, iki yatak pozisyonu kullanılmış ise yatak başına 20 dakika olmak üzere toplamda 40 dakika boyunca sayım toplanmıştır. Elde edilen PET verileri solunum *gating*'i kullanılarak OSEM 1 iterasyon 16 *subset*, 2 iterasyon 16 *subset* ve QClear $\beta=1500$ parametreleri ile 5mm Gauss filtresi, $2,08 \times 2,08 \times 2,78 \text{ mm}^3$ voksel boyutu ve 256×256 matriks kullanılarak 3 ayrı sekans olarak rekonstrükte edilmiştir. Rekonstrüksiyon yapılırken MR görüntüleme temelli attenuasyon

düzeltilmesi uygulanmıştır. Yapılan rekonstrüksiyonlar görsel olarak kontrol edilmiş ve düşük sayım istatistiği, solunum denetimsizliği ve takipne gibi sebeplerle PET görüntülerinde belirgin degradasyon oluşan hastalarda *list* modu verileri solunum *gating*'i kapatılarak tekrar rekonstrükte edilerek kullanılmıştır.

MR görüntüleri içinse herhangi bir kontrast enjeksiyonu yapılmamış olup MR attenuasyon haritalarına ek olarak yüksek çözünürlükte koronal SS-FSE, aksiyel yağ baskılı ve baskısız T2 ağırlıklı PROPELLER, aksiyel kontrastsız T1 LAVA, b=50, 800, 1000 ve 2000 olmak üzere difüzyon ağırlıklı sekanslar ve ADC haritalama sekansları elde edilmiştir. Görüntülemeler serbest solunumda alınmış olup solunum *gating*'i kullanılmıştır. PET ve MR görüntüler simultane bir şekilde alınmış olup çekim süresi yatak sayısına bağlı olarak 30 ya da 40 dakika sürmüştür.

5.4. ⁹⁰Y-PET/MR ve Hepatik Arter Perfüzyon Sintigrafisi Görüntülerinin

Değerlendirilmesi ve Dozimetri

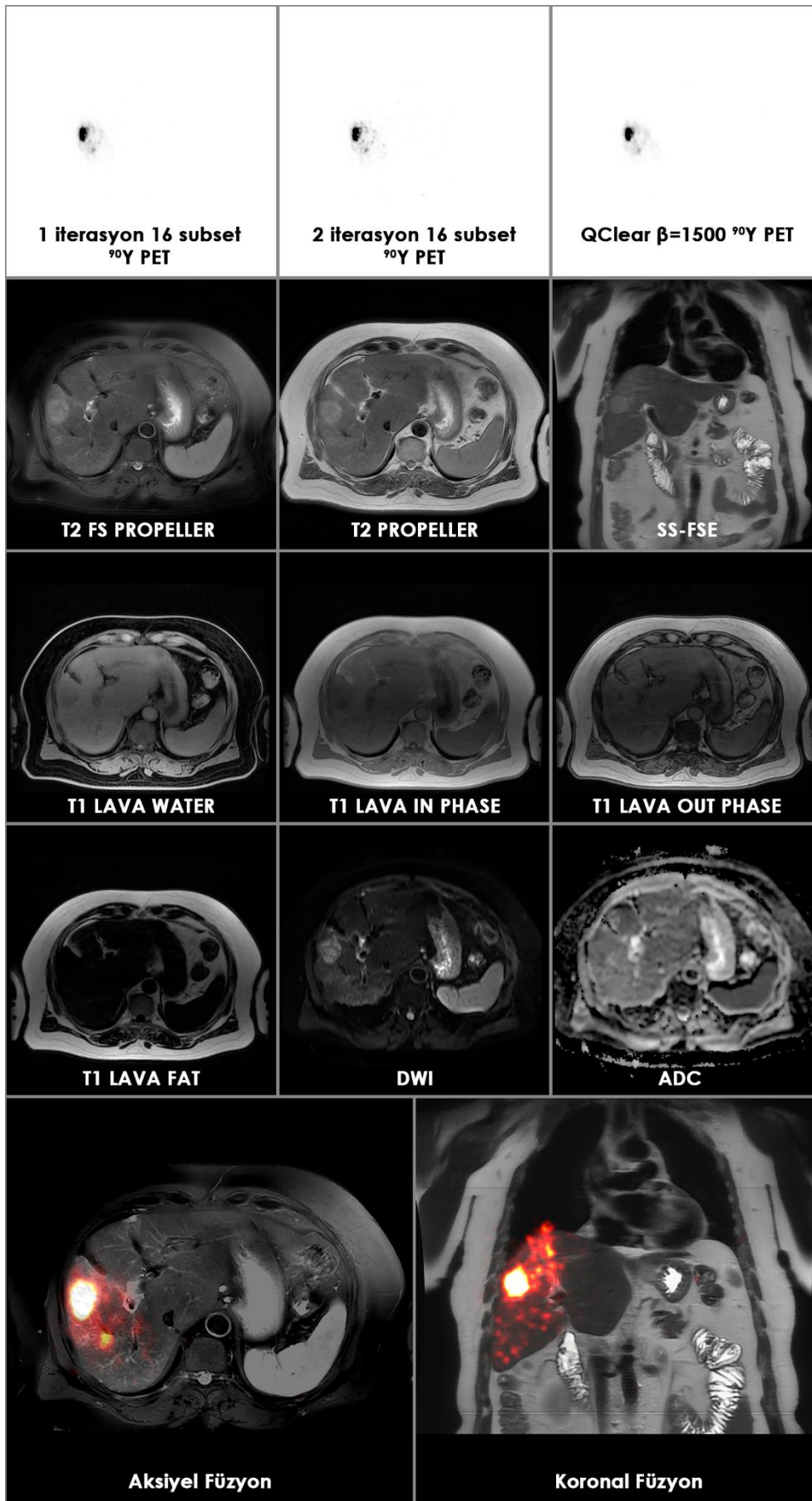
Elde edilen görüntüler öncelikle GE HealthCare Advantage Workstation çalışma istasyonlarında görsel olarak değerlendirilmiş ve varsa herhangi bir ekstrahepatik tutulum not edilmiştir. Tümörlerde ve normal karaciğer parankiminde izlenen aktivite tutulumları kantifiye edilmiş ve tedavi sırasında uygulanması planlanan doz ile uygulanmış doz arasındaki uyumsuzluklar kontrol edilmiştir. Görsel olarak değerlendirilen ve tanısal nitelik taşımadığı görülen veya güvenli dozimetri yapmaya yeterli olmayan görüntüler solunum *gating*'i olmaksızın yeniden rekonstrükte edilmiştir.

Görsel değerlendirme sonrasında görüntüler başka bir iş istasyonuna aktarılmış ve Mirada Medical Simplicit90Y programı ile dozimetri analizine alınmıştır. Dozimetri için 1cm'den büyük uzun çapa sahip her bir tümör ayrı bir segment olacak şekilde T2 ağırlıklı PROPELLER ve T1 ağırlıklı LAVA MR görüntüleri üzerinden segmentasyon yapılmış ve yapılan segmentasyonlar diğer MR sekanslarında da görsel olarak değerlendirilerek doğrulanmıştır. Belirgin nekroz alanı içeren tümörlerde ise difüzyon ağırlıklı görüntülemeler ile canlı tümör dokusu segmente edilerek nekrotik alan segmentten çıkarılmıştır. Tümörlerin yanı sıra perfüze olan karaciğer, tüm karaciğer ve eğer varsa tutulum izlenen ekstrahepatik organlar da segmente edilmiştir. Görsel olarak yapılan değerlendirme sonrası hastaların bazılarında QCclear ile görüntüleme yapılamamış olması ve degradasyon olmaksızın sinyal-gürültü oranı sağlanması nedeniyle 1 iterasyon 16 *subset* ile rekonstrükte edilmiş PET görüntüleri dozimetri için kullanılmıştır. PET ve MR görüntüleri doğal olarak hizalanmış olması nedeniyle ayrı bir hizalama uygulanmamıştır. ⁹⁰Y PET/MR görüntülerine ek olarak tedavi öncesinde ^{99m}Tc-MAA ile daha önce uygulanmış olan hepatic arter perfüzyon

SPECT/BT görüntüleri de aynı platforma yüklenmiştir. Daha sonrasında ise segmentasyonların yapıldığı MRG sekanslarına SPECT/BT görüntüleri manuel bir şekilde rijit olarak hizalanmıştır. PET/MRG ve SPECT/BT’de izlenen perfüze hacimler değerlendirilmiş ve hacim olarak %10’dan fazla farklılık tespit edilmesi durumunda bu durum not edilmiş ve hepatik anjiyografi görüntüleri ve klinik verileri tekrar incelenmiş ve farklılık sebebi kaydedilmiştir.

Yapılan segmentasyonlar sonrasında uygulanan aktivite ile her bir kompartmanın aldığı ortalama doz hesaplanmıştır. Ayrıca vokselle temelli dozimetrik değerlendirme için PET/MRG görüntülerinden doz hacim histogramları oluşturulmuş, her bir tümör ve normal karaciğer segmenti için D0, D1, D10, D20, D30, D40, D50, D60, D70, D80, D90, D95, D99 ve D100 değerleri elde edilmiştir. Elde edilen bu değerler D20 üzerinden örnek verilecek olursa tanımlanan segment içerisindeki en yüksek dozu alan voksellerin içerisinde %20’lik kesimde bulunan vokselin aldığı doz olup tanımlanan segmentteki voksellerden %20’sinin D20 değerinden yüksek bir doz aldığı anlamına gelmektedir. Bu sayede tümörlerde olabilecek heterojenitenin de kantifiye edilebileceği düşünülmüştür. Normal doku içinse toksisite araştırılmasında kullanılmak üzere ayrıca V20, V30, V40, V50, V60, V70, V80, V90 ve V100 parametreleri elde edilmiştir. Tanımlanan bu değerler de yine V20 üzerinden örnek verilecek olursa tanımlanan kompartmanda 20 Gy’in üzerinde doz almış olan hacmi yüzde değeri olarak vermektedir.

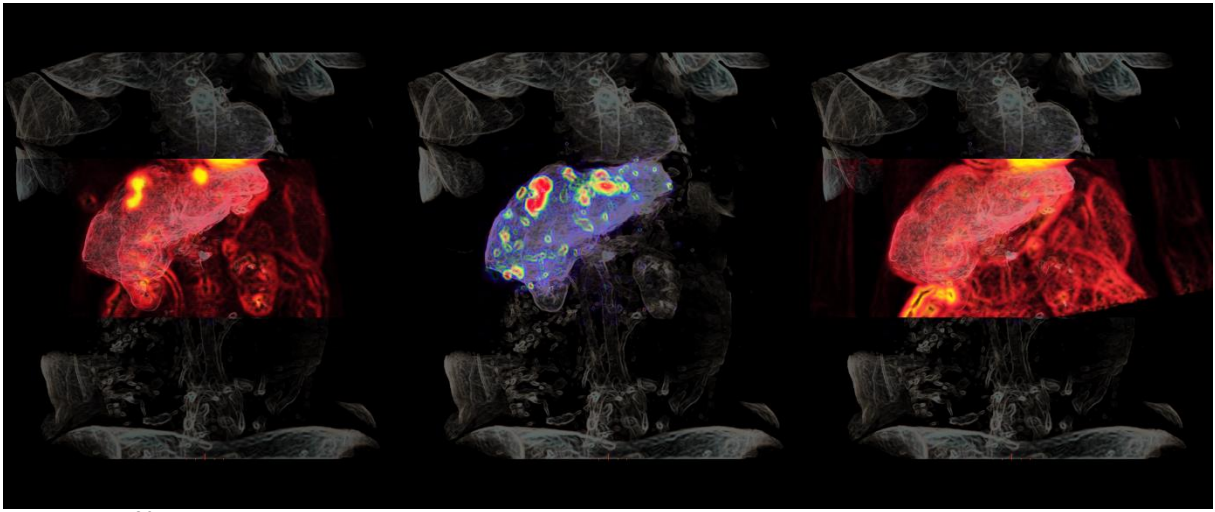
Her bir tümör için ayrı ayrı yapılan dozimetriye ek olarak görüntüler tüm karaciğer, perfüze karaciğer, normal karaciğer, perfüze normal karaciğer ve perfüze tümör olarak beş kompartmana ayrılmıştır. Bu segmentasyon perfüze hacmi benzer olarak izlenen ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT ve PET/MRG görüntülerine uygulanmış ve normal karaciğer dokusu ile tümörlerde hesaplanan ortalama doz verileri ile doz hacim histogramları elde edilmiştir. Buna ek olarak yine PET/MRG ile benzer perfüze hacme sahip SPECT/BT görüntüleri üzerinden tümör temelli dozimetri de uygulanmış ve tümörlerin aldığı ortalama doz tespit edilmiştir. Daha önce TARE tedavisi uygulanmış olgular, eğer daha önce tedavi edilmiş olan lezyonlara tekrar tedavi uygulanmadıysa dahil edilmiştir.



Şekil 5.1. HSK tanılı bir hastada alınmış olan ⁹⁰Y PET ve MR sekansları ile füzyon görüntüleri.

5.5. Tedavi Öncesi ve Tedavi Yanıtı PET ve MR Görüntüleme

Hastalara tedavi öncesinde 4 hafta içerisinde ve tedaviden yaklaşık 6-8 hafta sonra tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla ^{18}F -FDG PET veya iyi diferansiye nöroendokrin tümör tanılı hastalarda ^{68}Ga -DOTATATE PET ile görüntüleme yapılmıştır. Hastalara radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben 1 saat sonra PET/BT ve PET/MR cihazları kullanılarak tüm vücut görüntüleme yapılmıştır. Bazal görüntülemesi PET/BT olan hastalarda tedavi yanıtı yine PET/BT ile değerlendirilmekle birlikte benzer şekilde bazal görüntülemesi PET/MR ile yapılan hastaların takip görüntülemeleri yine PET/MR ile yapılmıştır. PET/BT incelemeleri; GE Healthcare PET/BT Discovery ST cihazı ile yapılmaktayken PET/MR görüntülemeler ise GE Healthcare PET/MR SIGNA cihazı ile yapılmıştır.



Şekil 5.2. ^{90}Y mikrokürelerle tedavi edilen hastaya ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ^{90}Y PET ve takip FDG PET görüntülerinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonları.

Her bir hastada dozimetri sırasında segmente edilmiş tüm tümörler hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası PET görüntülemelerde tespit edilmiş ve bazal görüntülemelerde belirgin ^{18}F -FDG veya ^{68}Ga -DOTATATE aviditesi göstermeyen tümörler lezyon temelli analize dahil edilmemiştir. Tümörlerde aktivite tutulumunun pozitif sayılması için kriter olarak tümör/geri plan oranı (TBR) 1,5 ve üstü olarak kabul edilmiştir. Her bir lezyon PET görüntülerinde %40 eşik değeri kullanılarak segmente edilmiş ve metabolik tümör hacmi (MTV), ^{18}F -FDG için total lezyon glikozisi (TLG), ^{68}Ga -DOTATATE için total lezyon DOTATATE tutulumu (TL-TATE) ve maksimum standardize *uptake* değerleri (SUV_{max}) hesaplanmıştır. Tedavi yanıtı için yapılan görüntülemelerde de aynı yöntemler uygulanmış ve tanımlı parametrelerdeki değişimler yüzde cinsinden ifade edilmiştir. Tedavi yanıtı kriteri olarak ise tedavi sonrasında normal karaciğerden ayırt edilebilir aktivite tutulumu yok ise tam yanıt (CR), tedavi sonrasında halen aktivite tutulumu var ancak TLG’de veya TL-TATE’de %30 veya daha fazla düşüş var ise parsiyel yanıt (PR), lezyonun TLG veya TL-TATE değeri bazal değer %70’i ile %130’u

arasındaysa stabil (SD) ve TLG veya TL-TATE değerinde %30'dan fazla artış var ise progresyon (PD) olarak sınıflandırılmıştır. Perfüze olan lezyonların dışında her bir hastada tüm vücut görüntüleri de değerlendirilmiş ve karaciğerdeki tümör dağılımı ile ekstrahepatik metastazlar not edilmiştir.

5.6. Karaciğer Fonksiyonunun Değerlendirilmesi ve Diğer Klinik Parametreler

Hastaların dosyaları, hastane sistemleri ve görüntülerinden hastalara ait tedavi öncesi ve sonrası total bilirubin, albümin, INR, ensefalopati varlığı ve asit durumu gibi parametreler elde edilmiştir. Ayrıca HSK hastalarında sıkça görülebilen kronik karaciğer parankim hastalıkları ve etiyojileri de tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler ile hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyonu göstergesi olarak Child-Pugh skorları ile ALBI skorları hesaplanmış ve bu skorlarda tespit edilen artışlar not edilmiştir. Aynı zamanda hastaların diğer klinik parametreleri ve hastalık progresyon durumları da not edilmiş ve REILD tanımlaması belirgin progresyon bulgusu olmaksızın ciddi hepatik disfonksiyon olarak yapılmıştır. Bu disfonksiyon tanımlaması ise daha önce normal aralıkta bulunan bilirubin düzeyinin 2 mg/dL'nin üzerine çıkması, albüminin 3,5 g/dL'nin altına düşmesi veya hastanın bazal değeri albüminin 3,5 g/dL'nin altında ise 2,8 g/dL'nin altına düşmesi ve/veya asit miktarında artış ve/veya ensefalopati gelişimi olarak yapılmıştır. Takip süresince ayrıca TARE tedavisine bağlı gelişebilecek radyasyon pnömonisi, gastrik ülser, radyasyon kolesistiti gibi komplikasyonlar da not edilmiştir. Her bir hastanın tümörlerinin histopatolojisi, kolorektal kanserlerde eğer varsa KRAS/NRAS mutasyon durumları not edilmiştir.

5.7. İstatistiksel Analiz

5.7.1. Tedavi Yanıtının Öngörülmesi ve Lezyon Temelli Analiz

Tedavi öncesi PET görüntülerinde aktivite tutulumu izlenen, uzun çapı 1cm'den büyük tüm perfüze olan tümörler için tedavi öncesinde ve sonrasında TLG, SUVmax, MTV değerleri ölçülmüştür. TLG değeri SUVmean ve MTV değerlerinin çarpımı ile hesaplanmakta olup ⁶⁸Ga-DOTATATE ile değerlendirilen hastalarda da yine aynı değerlerin çarpımı ile TL-TATE değeri elde edilmiştir. Tedavi sonrasında normal karaciğer geri plan aktivitesinden ayırt edilebilir aktivite tutulumu göstermeyen lezyonlar için ise bu değerler '0' olarak girilmiştir. TLG'de veya TL-TATE'de izlenen değişim (Delta-TLG) [Tedavi sonrası TLG]/[Tedavi öncesi TLG] formülü ile hesaplanmıştır. Anlaşırlılığın artırılması amacıyla delta-TL-TATE değeri de delta-TLG değeri içerisinde ifade edilmiştir. Daha sonrasında her bir lezyon için ortalama absorbe edilen doz (Gy) ve doz-hacim histogramlarından D0'dan D100'e (Gy) olan değerler elde edilmiştir. Tedavi yanıtını etkileyebilecek olan diğer faktörler ise tedavi sırasında ekstrahepatik

metastaz varlığı, perfüze hacim dışında karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ve tümör boyutu olarak belirlenmiştir.

Dozimetrik veriler ile delta-TLG arasındaki ilişkinin türünün tespiti için doğrusal ve logaritmik regresyon eğrisi analizleri yapılmıştır. Elde edilen dozimetrik verilere 2 tabanında logaritmik transformasyon uygulanmıştır. Daha sonrasında ise log-transforme dozimetrik değerler ile devamlı bir değişken olarak delta-TLG değeri arasındaki ilişkinin tespiti amacıyla lineer karma-etkili regresyon modeli oluşturulmuştur. Lezyonlar her bir hasta için kümelenmiş ve analizler tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörler olarak belirlenen ekstrahepatik metastaz varlığı, perfüze hacim dışında karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ve tümör boyutu parametreleri de analize dahil edilmiştir. Elde edilen bu modeller için marjinal ve koşullu R^2 değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca, yine log-transforme dozimetrik değerlerin ön görülmesi için lezyon yanıt grupları (PD/SD/PR/CR), ekstrahepatik metastaz varlığı, karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ve tümör boyutu değişkenleri kullanılarak doğrusal-karma etkili regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu modelde ise her bir yanıt grubu için tahmini marjinal ortalama doz değerleri hesaplanmış ve yanıt grupları arasında absorbe edilen doz verilerinde anlamlı farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Regresyon analizleri için Jamovi versiyon 2.4 kullanılmıştır (138–142).

Regresyon analizlerinin yanı sıra kümelenmiş tümör dozimetrik verileri için tedavi yanıtının (CR+PR) ve tam yanıtın (CR) öngörülmesinde her bir değişkenin ayrılcı gücünün tespiti için alıcı işlem karakteristik (ROC) analizi yapılmış ve değişkenler birbiriyle karşılaştırılmıştır. ROC analizleri için ise IBM® SPSS® Statistics ve RStudio 2023.09.1 (141) programları kullanılmıştır.

Ortalama değerler standart sapma değerleriyle, ortanca değerler ise çeyrekler açıklığı (IQR) veya minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir.

5.7.2. ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ve ^{90}Y PET/MRG Görüntülerinin Karşılaştırılması

^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ve ^{90}Y PET görüntüleri karşılaştırılmış ve perfüze hacimde %10'dan daha az farklılık bulunan hastalar analize dahil edilmiştir. Her bir hastada karaciğer dokusu; tüm karaciğer, normal karaciğer (tümörsüz karaciğer), perfüze normal karaciğer, perfüze tümör şeklinde dört kompartman oluşturulmuş ve ayrıca tümör/normal (T/N) değerleri hesaplanmıştır. SPECT/BT ve PET/MRG görüntülerinde kompartmanlar için elde edilen öngörülen ve uygulanan ortalama doz ve diğer dozimetrik veriler güvenilirlik analizinde karşılaştırılmış ve sınıf içi korelasyon değerleri araştırılmıştır. Ayrıca testler arasında farklılığın tespiti için ise eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi kullanılmıştır.

^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ve ^{90}Y PET görüntüleri ile ayrıca her bir tümör için ortalama absorbe edilen dozlar hesaplanmış, kümelenmiş veriler ile tedavi yanıtının (CR+PR) ve tam yanıtın (CR) öngörülmesinde SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama doz değerlerinin ayrılcı gücünün tespiti için alıcı işlem karakteristiği (ROC) analizi uygulanmıştır. İstatistik analizler için IBM® SPSS® Statistics ve RStudio 2023.09.1 (141) programları kullanılmıştır.

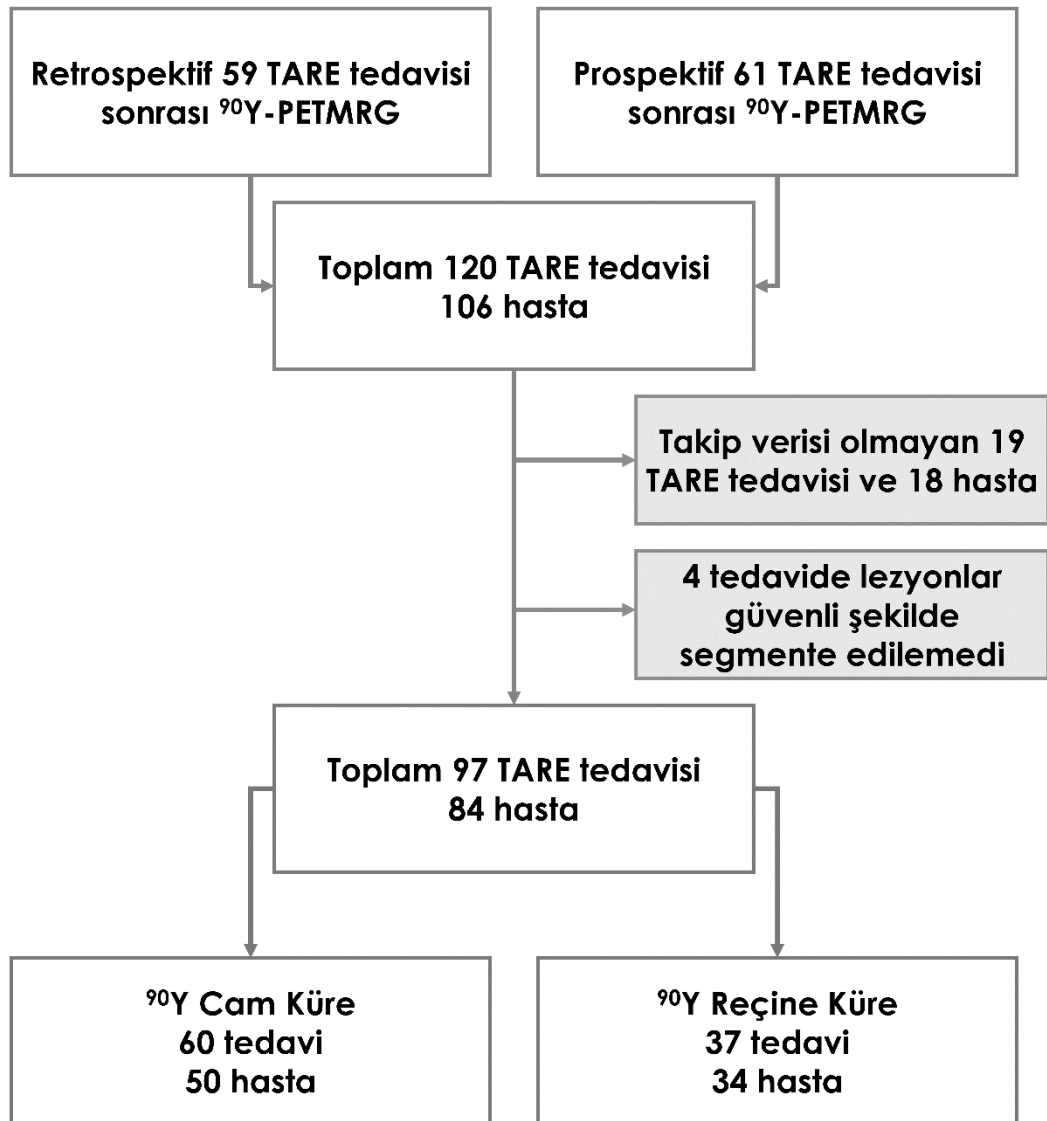
5.7.3. TARE Tedavisi Sonrasında Toksisite ve Dozimetrik Verilerle Korelasyonu

Tedavi öncesi sonrasında elde edilen verilerde hastaların hesaplanan ALBI ve Child Pugh skorlarındaki değişim ve eğer varsa artış not edilmiştir. Daha sonrasında ALBI ve Child-Pugh skorunda artış olan hastalarda gruplar arasında dozimetrik parametreler ve skor artışında etkili olabilecek tedavi öncesi ALBI skoru, albümin ve bilirubin değerleri, tümör hacmi, karaciğer tümör yüzdesi ve perfüze karaciğer hacmi yüzdesi gibi diğer faktörlerin gruplar arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney-U testleri kullanılmıştır. İstatistik analizler için IBM® SPSS® Statistics kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Hasta Popülasyonu ve Genel Bilgileri

Çalışmaya Ocak 2021-Mayıs 2022 tarihleri arasında uygulanan 59 TARE tedavisi sonrasında alınan ^{90}Y PET/MR görüntüleri dahil edilmiştir. Ayrıca Mayıs 2022 ile Ağustos 2023 arasında 61 ^{90}Y PET/MR görüntüleri dahil edilmiştir. Toplamda 120 tedavi 106 hasta tedavi için listelenmekle birlikte 18 hastanın takip verilerinin bulunmaması ve 4 hastada lezyonlar güvenilir bir şekilde segmente edilememesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplamda 97 TARE tedavisi ve 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalardan 50'sine cam küreler ile, kalan 34 hastaya ise reçine kürelerle tedavi uygulanmıştır.



Şekil 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların diyagramı.

6.1.1. Cam Mikro Küreler ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Bilgileri

Cam küre ile tedavi edilen hastaların 30'u erkek ve 20'si kadın olup ortalama yaş değeri 63,5 (minimum: 39/ maksimum: 79) idi. Hastaların 25'inde (%50) kolorektal karsinom, 12'sinde (%24) hepatosellüler karsinom, 3'ünde (%6) kolanjiyosellüler karsinom, 3'ünde (%6) meme kanseri, 3'ünde (%6) nöroendokrin tümör, 1'inde (%2) pankreas kanseri, 1'inde (%2) diferansiye tiroid kanseri, 1'inde (%2) adrenokortikal karsinom ve 1'inde (%2) uveal melanom tanıları mevcuttu.

37 (%74) hastada karaciğerin her iki lobunda tümör bulunmakta iken 8 (%16) hastada yalnızca sağ lobda ve 5 (%10) hastada yalnızca sol lobda tümör bulunmaktaydı. 26 (%52) hastada tedavi esnasında ekstrahepatik lezyon bulunmakta olup 15 (%30) hastada akciğer, 16 (%32) hastada lenf nodu ve 3 (%6) hastada kemik metastazları bulunmaktayken 3 (%6) hastada da opere edilmemiş primer lezyon lezyon bulunmaktadır.

Toplam 13 (%26) hastada kronik karaciğer parankim hastalığı tespit edilmiş olup 9 (%18) hastada hepatit B enfeksiyonu, 1 (%2) hastada hepatit C enfeksiyonu, 2 (%4) hastada kriptojenik siroz ve 1 (%2) hastada ise alkolik siroz tanıları mevcuttu.

34 (%68) hastaya daha önce kemoterapi uygulanmış olup 11 (%22) hastaya anti-anjiyojenik veya tirozin-kinaz inhibitörü, 13 (%26) hastaya karaciğer operasyonu veya ablasyon, 8 (%16) hastaya TARE/TAKE ve 1 (%2) hastaya ise peptid-reseptör radyonüklid tedavi uygulanmıştır. Cam küre kohortunda 8 (%16) hastaya tekrarlayan TARE tedavisi uygulanmış olup 6 (%12) hastaya iki kez ve 2 (%4) hastaya ise üç kez TARE tedavisi uygulanmıştır.

Hastalara uygulanan ortalama aktivite 2,60 GBq (minimum: 0,60 GBq; maksimum: 5,18 GBq) olup 2 hastaya post-kalibre ikinci haftada, kalan hastalara ise birinci haftada tedavi uygulanmıştır. Tedavilerden ise 16'sı (%27) segmental/bisegmental, 43'ü unilober (%72) ve 1'i (%1) ise bilober olarak uygulanmıştır.

Tedavi öncesi PET görüntüleme ile tedavi günü arasındaki süre ortalama 27 gün (minimum: 1 gün, maksimum: 75 gün) iken tedavi yanıtı PET görüntüsü ile tedavi günü arasındaki süre ise ortalama 51 gün (minimum: 39 gün, maksimum: 99 gün) olarak tespit edilmiştir. Hastalara uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile tedavi arasında ise ortalama 10 gün (minimum: 7 gün, maksimum: 21 gün) süre bulunduğu gözlenmiştir.

Tablo 6.1. Cam küre ile tedavi uygulanan hastaların genel bilgileri.

Özellikler	Alt Grup	Sayı (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	30 (%60)
	Kadın	20 (%40)
Tanı	Kolorektal Karsinom	25 (%50)
	Hepatosellüler Karsinom	12 (%24)
	Kolanjiyosellüler Karsinom	3 (%6)
	Meme Kanseri	3 (%6)
	Nöroendokrin Tümör	3 (%6)
	Diğer (Pankreas, adrenal ve tiroid kanseri, uveal melanom)	4 (%8)
Karaciğerde Tümör Yayılımı	Bilober	37 (%74)
	Yalnızca Sağ Lob	8 (%16)
	Yalnızca Sol Lob	5 (%10)
Ekstrahepatik Hastalık	Var	26 (%52)
	Yok	24 (%48)
Metastaz Lokasyonu	Akciğer	15 (%30)
	Lenf Nodu	16 (%32)
	Kemik	3 (%6)
	Primer Lezyon	3 (%6)
Kronik Karaciğer Hastalığı	Var	13 (%26)
	Yok	37 (%74)
Uygulanan Tedaviler	Kemoterapi	34 (%68)
	Anti-Anjiyojenik veya Tirozin Kinaz İnhibitörü	11 (%22)
	Karaciğer Cerrahisi veya Radyofrekans Ablasyon	13 (%26)
	TARE/TAKE	8 (%16)
	Peptid-Reseptör Radyonüklid Tedavi	1 (%2)
Tedavi Planı	Segmental-Bisegmental	16 (%27)
	Unilober	43 (%72)
	Bilober	1 (%1)

6.1.2. Reçine Mikro Küreler ile Tedavi Edilen Hastaların Genel Bilgileri

Reçine küre ile tedavi edilen hastaların 18'i erkek ve 16'sı kadın olup ortalama yaş değeri 62 (minimum: 28/maksimum: 82) idi. Hastaların 12'inde (%35) kolorektal karsinom, 12'sinde (%35) hepatosellüler karsinom, 4'ünde (%12) nöroendokrin tümör, 3'ünde (%9) meme kanseri, 2'ünde (%6) kolanjiyosellüler karsinom ve 1'inde (%3) diferansiye tiroid kanseri tanıları mevcuttu.

27 (%79) hastada karaciğerin her iki lobunda tümör bulunmakta iken 7 (%21) hastada yalnızca sağ lobda tümör bulunmaktaydı. 18 (%53) hastada tedavi esnasında ekstrahepatik lezyon bulunmakta olup 5 (%15) hastada akciğer, 11 (%32) hastada lenf nodu ve 4 (%12) hastada kemik metastazları bulunmaktayken 6 (%18) hastada da opere edilmemiş primer lezyon lezyon bulunmaktadır.

Toplam 13 (%38) hastada kronik karaciğer parankim hastalığı tespit edilmiş olup 9 (%26) hastada hepatit B enfeksiyonu, 1 (%3) hastada hepatit C enfeksiyonu, 1 (%3) hastada kriptojenik siroz, 1 (%3) hastada hemokromatozis ve 1 (%3) hastada ise primer biliyer siroz tanıları mevcuttu.

17 (%50) hastaya daha önce kemoterapi uygulanmış olup 9 (%26) hastaya anti-anjiyojenik veya tirozin-kinaz inhibitörü, 8 (%24) hastaya karaciğer operasyonu veya ablasyon, 11 (%32) hastaya TARE/TAKE ve 1 (%3) hastaya ise peptid-reseptör radyonüklid tedavi uygulanmıştır. Reçine küre kohortunda daha önce TARE uygulanmış olan hastalardan üçüne iki kez reçine küreler ile TARE tedavisi uygulanmıştır.

Hastalara uygulanan ortalama aktivite 1,25 GBq (minimum: 0,50 GBq; maksimum: 4,30 GBq) olup hastalara tedaviler pre-kalibre birinci veya ikinci gün uygulanmıştır. Tedavilerden ise 6'sı (%18) segmental/bisegmental, 22'si unilober (%65) ve 6'sı (%18) ise bilober olarak uygulanmıştır.

Tedavi öncesi PET görüntüleme ile tedavi günü arasındaki süre ortalama 27 gün (minimum: 2 gün, maksimum: 93 gün) iken tedavi yanıtı PET görüntüsü ile tedavi günü arasındaki süre ise ortalama 55 gün (minimum: 41 gün, maksimum: 163 gün) olarak tespit edilmiştir. Hastalara uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile tedavi arasında ise ortalama 9 gün (minimum: 2 gün, maksimum: 17 gün) süre bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 6.2. Reçine küre ile tedavi uygulanan hastaların genel bilgileri.

Özellikler	Alt Grup	Sayı (Yüzde)
Cinsiyet	Erkek	18 (%53)
	Kadın	16 (%47)
Tanı	Kolorektal Karsinom	12 (%35)
	Hepatosellüler Karsinom	12 (%35)
	Nöroendokrin Tümör	4 (%12)
	Meme Kanseri	3 (%9)
	Kolanjiyosellüler Karsinom	2 (%6)
	Tiroid Karsinomu	1 (%3)
Karaciğerde Tümör Yayılımı	Bilober	27 (%79)
	Yalnızca Sağ Lob	7 (%21)
Ekstrahepatik Hastalık	Var	18 (%53)
	Yok	16 (%47)
Metastaz Lokasyonu	Akciğer	5 (%15)
	Lenf Nodu	11 (%32)
	Kemik	4 (%12)
	Primer Lezyon	6 (%18)
Kronik Karaciğer Hastalığı	Var	13 (%38)
	Yok	21 (%62)
Uygulanan Tedaviler	Kemoterapi	17 (%50)
	Anti-Anjiyojenik veya Tirozin Kinaz İnhibitörü	9 (%26)
	Karaciğer Cerrahisi veya Radyofrekans Ablasyon	8 (%24)
	TARE/TAKE	11 (%32)
	Peptid-Reseptör Radyonüklid Tedavi	1 (%2)
Tedavi Planı	Segmental-Bisegmental	6 (%18)
	Unilober	22 (%65)
	Bilober	6 (%18)

6.2. ⁹⁰Y PET/MRG ile Dozimetrik Analiz ve Doz-Yanıt İlişkisi

6.2.1. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Hastalarda Dozimetrik Analiz

Cam küreler ile tedavi edilmiş olan 50 hastaya ait 60 tedavi sonrası ⁹⁰Y PET/MR görüntülerinde 1 cm'den büyük 274 adet perfüze olan lezyon MR görüntülerinde segmente edilmiş olmakla birlikte bu lezyonlardan 194 tanesi tedavi öncesi ¹⁸F-FDG veya ⁶⁸Ga-DOTATATE PET görüntülerinde segmente edilebilmiş ve analize dahil edilmiştir.

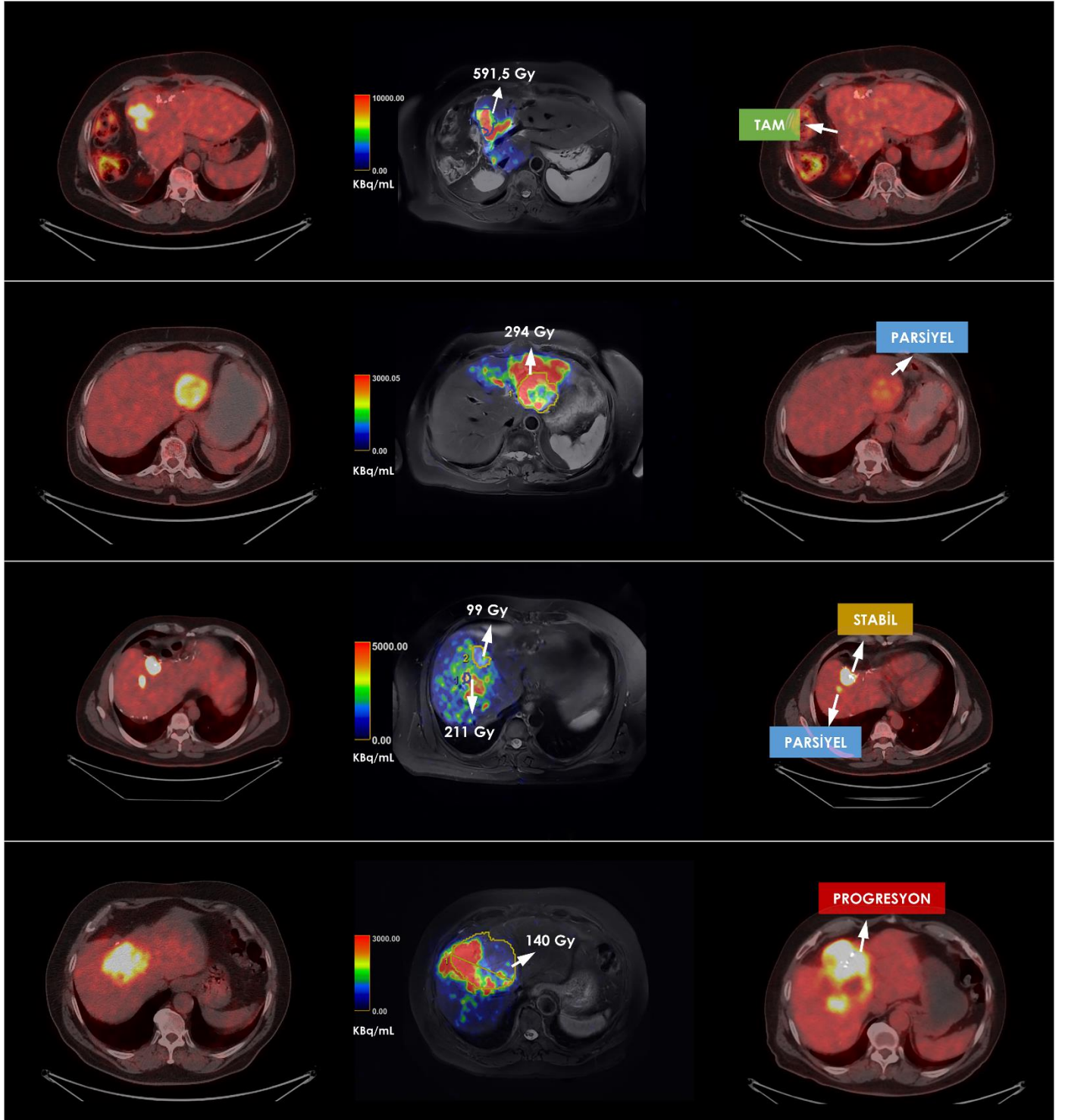
Lezyonlar yanıt kategorilerine göre bölündüğünde 103 (%53) lezyon tam yanıt, 53 (%27) lezyon parsiyel yanıt, 15 (%8) lezyon stabil ve 23 lezyon (%12) progresyon kategorisinde değerlendirilmiştir. Tam yanıt izlenen lezyonlar için ortalama hacim 8,1 cm³ (IQR: 8,1), parsiyel yanıt için 13,8 cm³ (49,4), stabil hastalık için 7,1 cm³ (IQR: 31,5) ve progresif hastalık için 20,3 cm³ (229,4) olarak bulunmuştur. Yapılan Kruskal-Wallis testinde gruplar arasında lezyon hacminin dağılımında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,013). Progresyon grubu ile stabil hastalık grubu arasında (p=0,02) ve progresyon grubu ile tam yanıt grubu arasında (p=0,006) lezyon hacminin dağılımlarında anlamlı farklılık saptanmış olup diğer grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Delta-TLG ise tam yanıt grubu için %0 ile ifade edilirken parsiyel yanıt grubu için ortalama Delta-TLG %42,36 (%28), stabil hastalık için %93,91 (%24) ve progresif hastalık için %190 (%89) olarak elde edilmiştir.

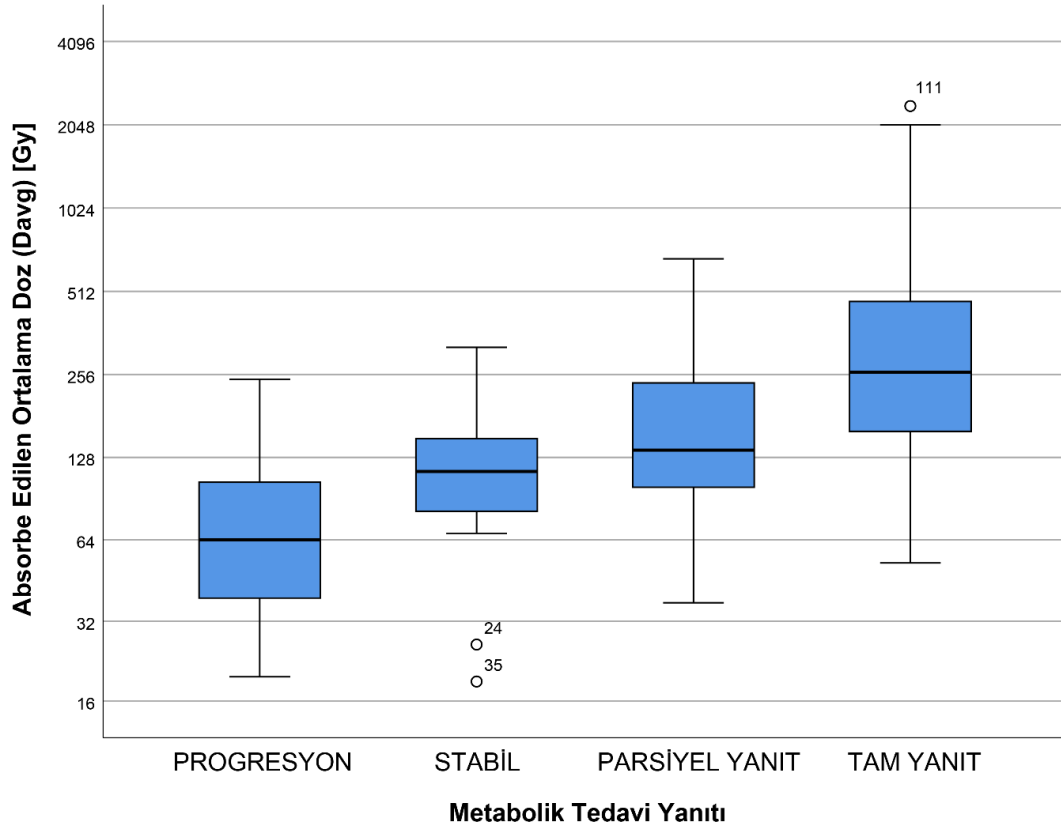
Tablo 6.3. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonların hacim ve delta-TLG bilgileri.

	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progresif Hastalık	Tüm Lezyonlar
Ortalama Hacim ±SS (cm³)	18,73±3,18	104,06±30,87	43,46±23,07	183,98±663,57	63,65±12,19
Ortanca Hacim (IQR) (cm³)	8,1 (13,5)	13,8 (49,4)	7,1 (31,5)	20,3 (229,4)	9,2 (22,6)
Ortanca Delta-TLG (IQR)	0 (0)	%42,36 (%28)	%93,91 (%24)	%190 (%89)	%0 (%59,85)

Tam yanıt izlenen lezyonlar için ortalama absorbe edilen ortalama doz (Davg) değeri 260,8 Gy (321), parsiyel yanıt izlenen lezyonlar için 136 Gy (138,9), stabil lezyonlar için 113,8 Gy (68,2) ve progresyon izlenen lezyonlar için 64 Gy (73,1) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.2. Cam küreler ile tedavi edilen ve farklı kategorilerde tedavi yanıtları izlenen lezyonlara ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ^{90}Y PET ve tedavi yanıtı FDG PET görüntüleri.

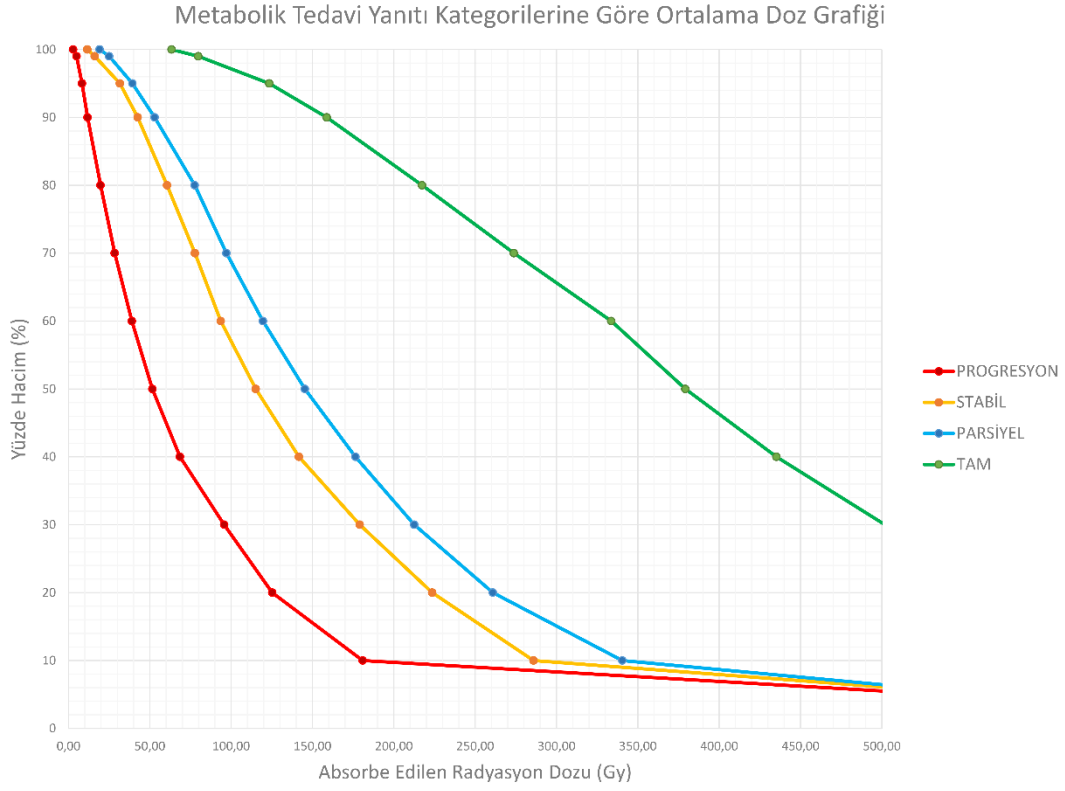


Şekil 6.3. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.

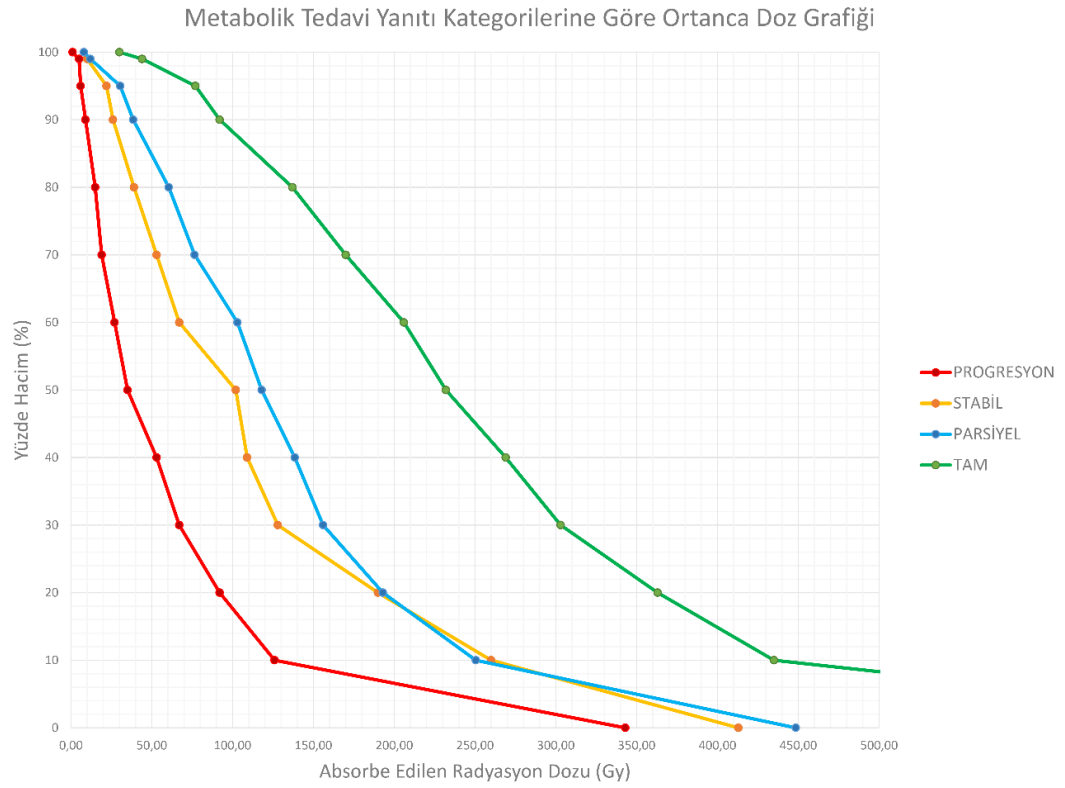
Her bir yanıt kategorisi için ortanca Davg ve diğer dozimetrik parametreler tablo ve grafik halinde verilmiştir (**Tablo 6.4**, **Şekil 6.4**, **Şekil 6.5**).

Tablo 6.4. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonların ortanca (IQR) ve ortalama ($\pm$ SS) dozimetrik verileri.

	YANIT KATEGORİLERİ							
	PROGRESYON		STABİL		PARŞİYEL YANIT		TAM YANIT	
	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama
Davg	64 (73)	77,72 ($\pm$ 54)	113,8 (68)	128,13 ($\pm$ 82)	136 (139)	180,1 ($\pm$ 122)	260,8 (321)	404,63 ($\pm$ 430)
D0	343 (828)	893,78 ($\pm$ 1701)	369,5 (270)	808,5 ($\pm$ 1299)	466 (642)	799,13 ($\pm$ 778)	819 (867)	1070,63 ($\pm$ 891)
D10	126 (167)	180,87 ($\pm$ 141)	219,5 (150)	262,07 ($\pm$ 229)	259 (307)	345,77 ($\pm$ 265)	435 (586)	682,2 ($\pm$ 699)
D20	92 (101)	125,26 ($\pm$ 97)	169,5 (116)	202,64 ($\pm$ 158)	205 (181)	265,72 ($\pm$ 194)	363 (469)	580,34 ($\pm$ 622)
D30	67 (64)	95,7 ($\pm$ 78)	127,5 (83)	159,14 ($\pm$ 106)	157 (155)	217,21 ($\pm$ 157)	303 (397)	502 ($\pm$ 548)
D40	53 (51)	68,52 ($\pm$ 56)	109 (78)	122,86 ($\pm$ 75)	139 (130)	180,74 ($\pm$ 130)	269 (340)	435,24 ($\pm$ 484)
D50	35 (34)	51,57 ($\pm$ 45)	97,5 (53)	97,71 ($\pm$ 64)	118 (107)	149,36 ($\pm$ 109)	232 (326)	379,22 ($\pm$ 428)
D60	27 (30)	38,96 ($\pm$ 33)	63,5 (44)	77,64 ($\pm$ 60)	103 (93)	123,28 ($\pm$ 91)	206 (287)	333,69 ($\pm$ 374)
D70	19 (24)	28,39 ($\pm$ 23)	50,5 (57)	63,64 ($\pm$ 54)	78 (82)	100,42 ($\pm$ 76)	170 (245)	273,83 ($\pm$ 315)
D80	15 (16)	19,7 ($\pm$ 16)	38,5 (56)	48,5 ($\pm$ 42)	62 (76)	80,49 ($\pm$ 65)	137 (175)	217,35 ($\pm$ 250)
D90	9 (10)	11,74 ($\pm$ 10)	26 (33)	33,21 ($\pm$ 31)	39 (64)	55,21 ($\pm$ 48)	92 (126)	158,74 ($\pm$ 194)
D95	6 (7)	8,3 ($\pm$ 7)	20,5 (24)	24,29 ($\pm$ 24)	32 (48)	41,08 ($\pm$ 40)	77 (103)	123,44 ($\pm$ 161)
D99	5 (5)	4,96 ($\pm$ 4)	9,5 (14)	12,36 ($\pm$ 18)	12 (36)	25,83 ($\pm$ 29)	44 (69)	79,77 ($\pm$ 111)
D100	1 (4)	2,87 ($\pm$ 3)	7 (9)	9,92 ($\pm$ 15)	8 (23)	19,42 ($\pm$ 25)	30 (67)	63,39 ($\pm$ 107)

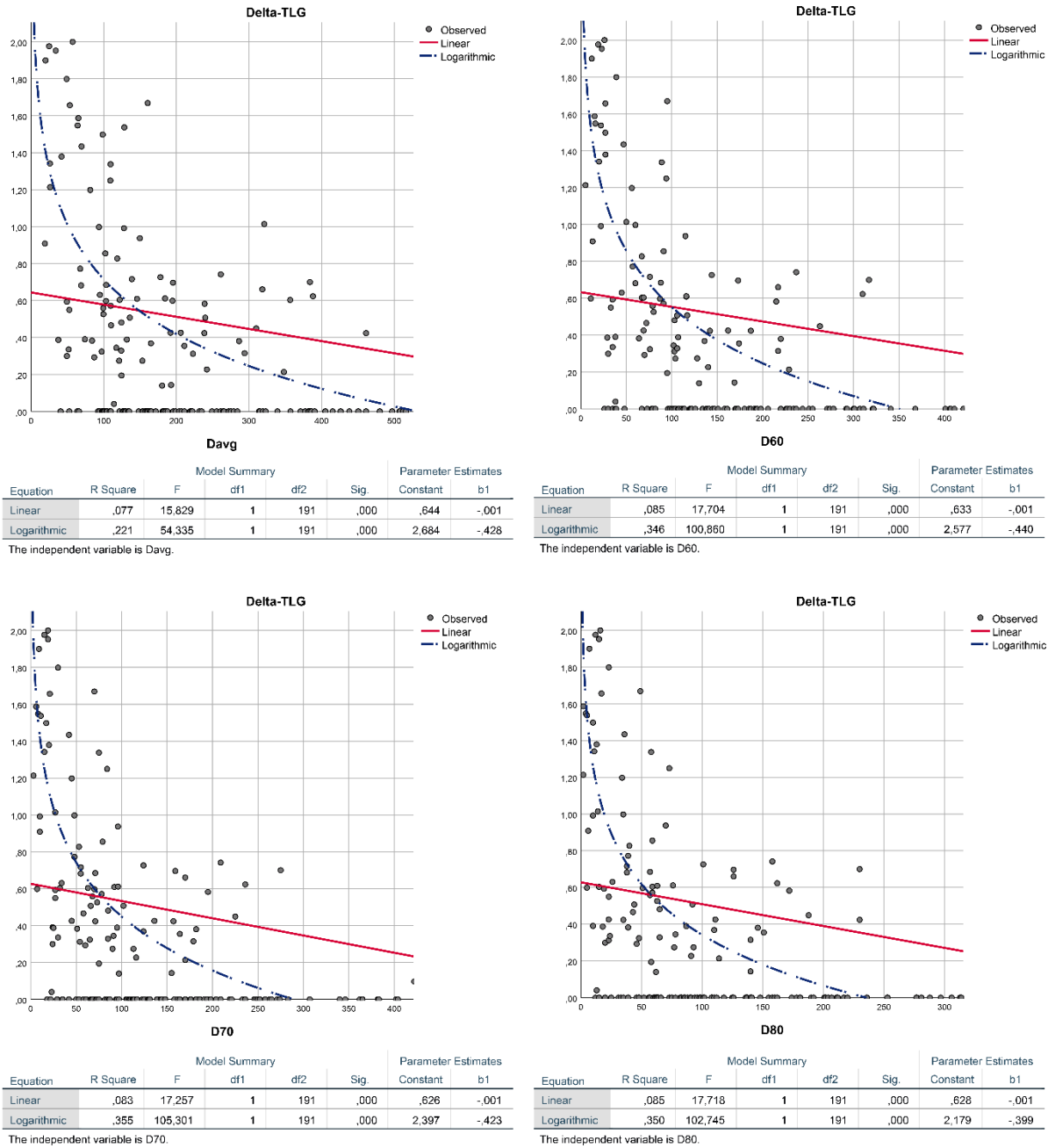


Şekil 6.4. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.



Şekil 6.5. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortanca doz-hacim histogramları.

Regresyon analizi öncesinde absorbe edilen doz ile delta-TLG arasındaki korelasyonun lineer ya da logaritmik olup olmadığını belirlemek için yapılan regresyon eğrisi analizinde Davg için doğrusal regresyonda R^2 değeri 0,077 ($p<0,001$) bulunmuş olup aynı değer logaritmik regresyon için ise 0,221 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Yine benzer şekilde D değerleri arasından seçilen D60, D70 ve D80 değerleri için de doğrusal R^2 değerleri 0,085 ($p<0,001$); 0,083 ($p<0,001$); 0,085 ($p<0,001$) iken logaritmik R^2 değerleri 0,346 ($p<0,001$); 0,355 ($p<0,001$); 0,350 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur (Şekil 6.6). Tedavi yanıtı ile dozimetrik verilerin logaritmik regresyonla daha iyi açıklanabilmesi nedeniyle doğrusal karma etkili regresyon modeli analizlerinde 2 tabanında log-transforme veriler kullanılmıştır.



Şekil 6.6. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda izlenen delta-TLG değerleri ile absorbe edilen dozlar arasındaki lineer ve logaritmik regresyon eğrileri.

Bir devamlı bağımlı değişken olarak Delta-TLG'yi öngörebilecek bir doğrusal karma etkili regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu modelde etkili olabilecek kategorik faktörler ekstrahepatik metastaz varlığı ve perfüze hacim dışında karaciğerde diğer alanlarda lezyon varlığı olarak belirlenmişken etkili olabilecek devamlı bağımsız değişkenler ise 2 tabanında log-transforme Davg (log2-Davg) ve tümör hacmi olarak belirlenmiştir. Lezyonlar hastalara göre kümelendirilmiş ve rastgele eğim parametresi kullanılmaksızın hasta başına rastgele kesim noktası kullanılarak model oluşturulmuştur. Elde edilen modelde koşullu R^2 değeri 0,564 ($p<0,001$), marjinal R^2 değeri ise 0,275 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Modele dahil faktörler içerisinde tümör hacmi ($p<0,001$) ve log2-Davg ($p<0,001$)'nin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ekstrahepatik metastaz varlığı ($p=0,674$) ve karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ($p=0,269$) anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6.5. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.

Model Fit								
Tip		R²		df	LRT X²		p	
Koşullu		0,564		3	86,839		<0,001	
Marjinal		0,275		2	53,051		<0,001	
Parametre Tahminleri (Sabit katsayılar)								
				95% Güven Aralığı				
İsim	Etki	Tahmin	Standart Hata	Alt	Üst	df	t	p
Tümör Hacim	Tümör Hacim	0,00105	3,08e-4	4,46e-4	0,00166	135,3	3,42	<0,001
log2-Davg	log2-Davg	-0,30751	0,0430	-0,392	-0,22269	192,3	-7,15	<0,001

Geliştirilen bu regresyon modeli log2-Davg dışında log2-D(0-99) parametreleri için de uygulanmış ve geliştirilen tüm modeller ve modeller içerisindeki D parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**Tablo 6.6**).

Tablo 6.6. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-D parametreleri ile geliştirilen regresyon modelleri.

	R ²			Parametre Tahminleri için p Değerleri	
	Koşullu	Marjinal	Model p Değeri	Tümör Hacmi	log2-D
log2-Davg	0,559	0,275	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D0	0,456	0,125	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D10	0,533	0,220	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D20	0,539	0,253	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D30	0,531	0,284	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D40	0,521	0,317	<0,001	<0,001	<0,001
log2-D50	0,530	0,345	<0,001	0,003	<0,001
log2-D60	0,535	0,356	<0,001	0,020	<0,001
log2-D70	0,516	0,347	<0,001	0,052	<0,001
log2-D80	0,449	0,293	<0,001	0,045	<0,001
log2-D90	0,479	0,256	<0,001	0,163	<0,001
log2-D95	0,483	0,171	<0,001	0,153	<0,001
log2-D99	0,453	0,099	<0,001	0,040	<0,001

Geliştirilen bu modellerin hepsinde model ve model içerisindeki D parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte D30, D40, D50, D60, D70, D80 değerleri için marjinal (rastgele etkilerden arındırılmış) R² değerleri Davg ile oluşturulan modele kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Davg ve D değerleri ile elde edilen modellerin birçoğunda da benzer koşullu R² değerleri elde edilmiştir. Ayrıca tümör hacmi de artan D değerleri ile oluşturulan modellerin bazılarında (D70, D90, D95) istatistiksel olarak anlamlılığını yitirmiştir. Ekstrahepatik metastaz ve karaciğerde diğer alanlarda tümör bulunması da hiçbir modelde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Delta-TLG öngörülmesine yönelik oluşturulan doğrusal karma etkili regresyon modellerine ek olarak yanıt kategorilerine göre (CR/PR/SD/PD) her bir yanıt kategorisinde tümör hacmi, biloblar hastalık ve ekstrahepatik metastaz faktörlerine göre düzeltilmiş tahmini ortalama marjinal doz değerleri hesaplanması için yine doğrusal karma etkili regresyon modelleri oluşturulmuştur. Bu modellerde ise log2-D değerlerinin öngörülmesi için ekstrahepatik metastaz, biloblar hastalık ve metabolik tedavi yanıtı kategorik faktörler olarak, tümör hacmi ise bağımsız değişken faktör olarak eklenmiş ve lezyonlar her bir hasta için kümelenerek rastgele eğim kullanılmaksızın hasta başına rastgele kesim noktası kullanılarak

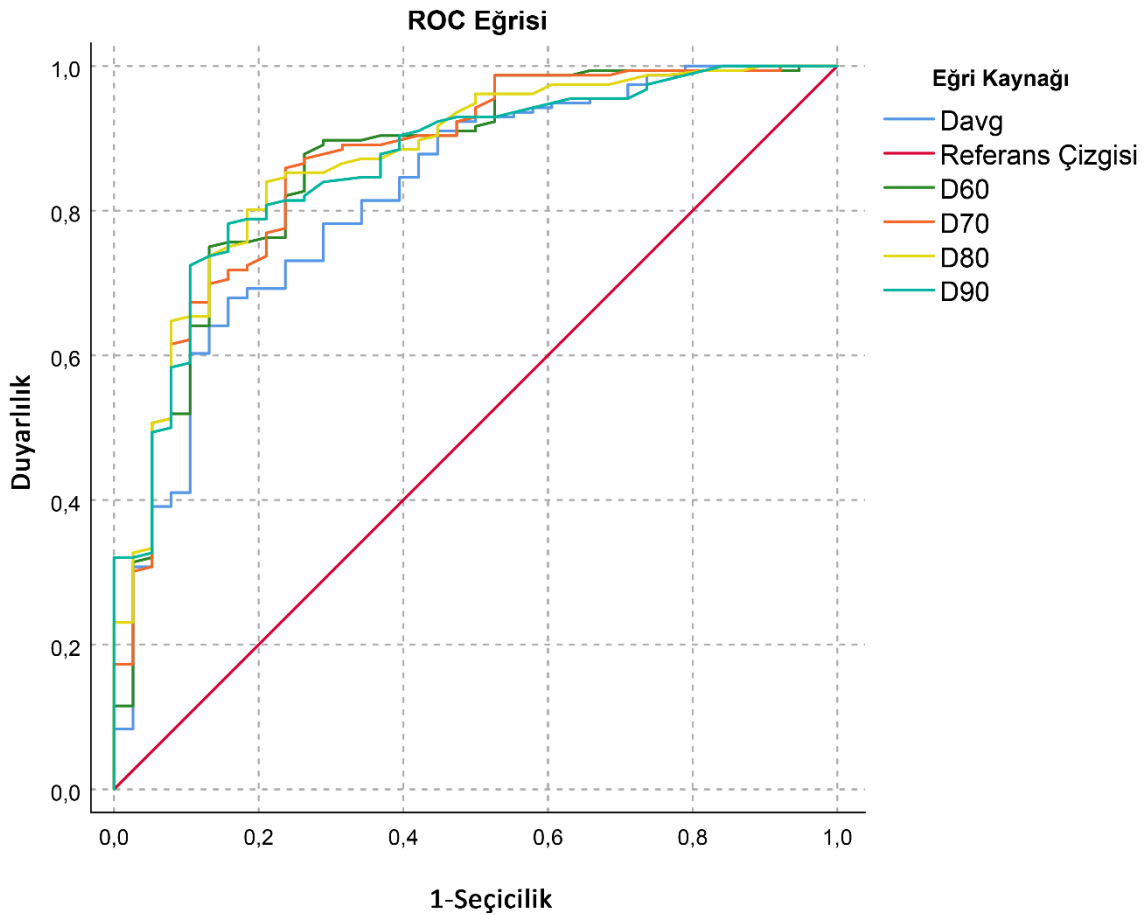
modeller oluşturulmuştur. Davg için log2-Davg kullanılarak yapılan modellemede koşullu R² değeri 0,581 (p<0,001), marjinal R² değeri ise 0,345 (p<0,001) olarak bulunmuştur. Yapılan modellemede progresyon grubunda tahmini marjinal ortalama log2-Davg değeri 5,87 (58,49 Gy) olarak bulunmuşken aynı değer stabil hastalık grubunda 6,60 (97,01 Gy), parsiyel yanıt grubunda 7,04 (131,60 Gy) ve tam yanıt grubunda ise 7,97 (250,73 Gy) olarak hesaplanmıştır. Yanıt grupları arasında stabil hastalık ile progresyon grupları arasında (p=0,018), parsiyel yanıt ile progresyon grupları arasında (p<0,001) ve tam yanıt ile progresyon grupları arasında (p<0,001) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Geliştirilen bu regresyon modeli diğer D parametreleri için de oluşturulmuş ve kümülatif olarak tabloda sunulmuştur (**Tablo 6.7**).

Tablo 6.7. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda log2-D değerlerinin öngörülmesi için geliştirilen regresyon modelleri ve her bir metabolik yanıt kategorisinde D değerleri için tahmini marjinal ortalamalar.

	Koşullu R ²	YANIT KATEGORİLERİ							
		PROGRESYON		STABİL		PARSİYEL YANIT		TAM YANIT	
		Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı
Davg	0,581	58,49	41,6-81,1	97,01	67,2-139	131,60	104-167	250,73	201-313
D0	0,468	330,84	223-491	401,70	263-617	541,19	410-714	786,88	609-1017
D10	0,557	120,26	85,6-170	188,71	131-272	240,52	189-307	421,68	335-526
D20	0,552	87,43	61,8-124	148,06	101-215	187,40	147-239	352,14	280-440
D30	0,543	68,59	47,5-98,4	117,78	79,9-174	153,28	119-197	300,25	239-380
D40	0,537	52,71	36,3-76,6	94,41	61,8-139	128,89	99,7-167	259,57	205-331
D50	0,552	40,22	27,3-59,7	71,5	46,9-109	107,63	81,1-140	224,41	175-288
D60	0,583	31,56	20,8-47,5	53,8	34,5-84	88,65	66,7-118	198,09	152-258
D70	0,565	22,47	14,6-34,5	39,40	24,6-63,1	72	53,8-96,3	158,68	121-207
D80	0,502	17,03	10,6-22,5	29,24	17,2-49,9	55,72	40,5-76,6	121,10	90,5-162
D90	0,533	9,78	5,8-16,2	16,91	9,6-29,9	35,02	24,9-49,2	84,45	61,8-115
D95	0,472	7,26	4,03-13,0	11,63	6,02-22,6	21,71	14,6-32,2	55,33	38,9-78,8
D99	0,337	5,21	2,63-10,3	4,14	1,91-9,0	12,13	7,73-19,2	22,78	15,1-34,3

Geliştirilen bu modeller arasında doz-hacim histogram eğrilerinden derive edilen birçok faktörün (D40-D95) koşullu R^2 değerleri Davg ile oluşturulan modele benzer ya da daha yüksek bulunmuştur. D0-99 arasındaki bütün parametreler için tam yanıt grubu ile progresyon grubu arasında ve parsiyel yanıt grubu ile progresyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Stabil hastalık grubu ile progresyon grubu arasında ise D10 ($p=0,034$), D20 ($p=0,018$), D30 ($p=0,018$), D40 ($p=0,020$), D50 ($p=0,024$), D60 ($p=0,043$) ve D70 ($p=0,049$) değerleri ile oluşturulan modellerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Regresyon analizlerine ek olarak Davg ve diğer dozimetrik parametrelerin metabolik tedavi yanıtını (CR+PR vs. SD+PD) ve metabolik tam tedavi yanıtını (CR vs. PR+SD+PD) öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti, karşılaştırılması ve yanıt öngörüsünde kullanılabilecek eşik değerlerin belirlenmesi amacıyla her bir hasta için lezyonlar kümelenerek kümelenmiş ROC analizleri uygulanmıştır (Şekil 6.7, Tablo 6.8).



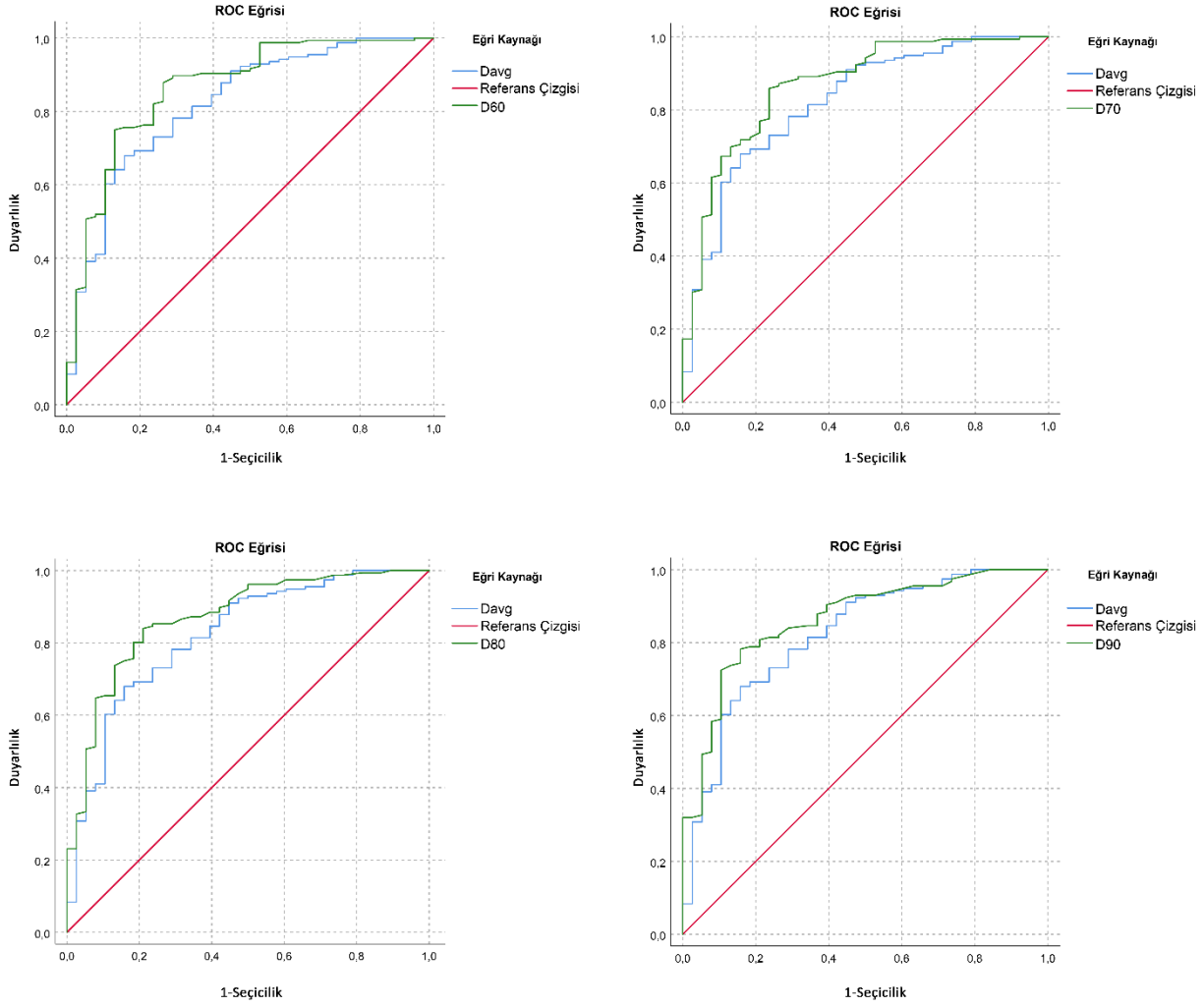
Şekil 6.7. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.8. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Cam Küre Tedavisine Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,821	0,041	<0,001	0,741	0,901
D0	0,667	0,067	0,001	0,536	0,798
D10	0,768	0,052	<0,001	0,666	0,870
D20	0,795	0,046	<0,001	0,705	0,885
D30	0,809	0,044	<0,001	0,723	0,895
D40	0,835	0,038	<0,001	0,761	0,909
D50	0,850	0,038	<0,001	0,776	0,924
D60	0,865	0,037	<0,001	0,792	0,938
D70	0,867	0,036	<0,001	0,796	0,938
D80	0,870	0,036	<0,001	0,799	0,941
D90	0,863	0,034	<0,001	0,796	0,930
D95	0,851	0,033	<0,001	0,786	0,916
D99	0,833	0,036	<0,001	0,762	0,904
D100	0,795	0,040	<0,001	0,717	0,873
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tedavi yanıtı (CR+PR) izlenen lezyon sayısı 156 iken yanıt izlenmeyen (SD+PD) lezyon sayısı ise 38 olarak bulunmuştur. Cam küreler için tedavi yanıtını öngörme amacıyla yapılan ROC analizinde Davg ve diğer tüm D parametreleri için AUC 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı büyük olarak bulunmuştur. Bu gruplar içerisinde Davg dışında en yüksek AUC'a sahip dört parametre olan D60, D70, D80 ve D90 için Davg ile tedavi yanıtını öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti için AUC farkları araştırılmıştır (**Şekil 6.8, Şekil 6.8**. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ile D60, D70, D80 ve D90 parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 6.9).



Şekil 6.8. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ile D60, D70, D80 ve D90 parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 6.9. Cam küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,043	0,028	0,123	-0,012	0,098
D70-Davg	0,046	0,030	0,133	-0,014	0,105
D80-Davg	0,048	0,033	0,143	-0,016	0,113
D90-Davg	0,042	0,037	0,258	-0,031	0,114
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

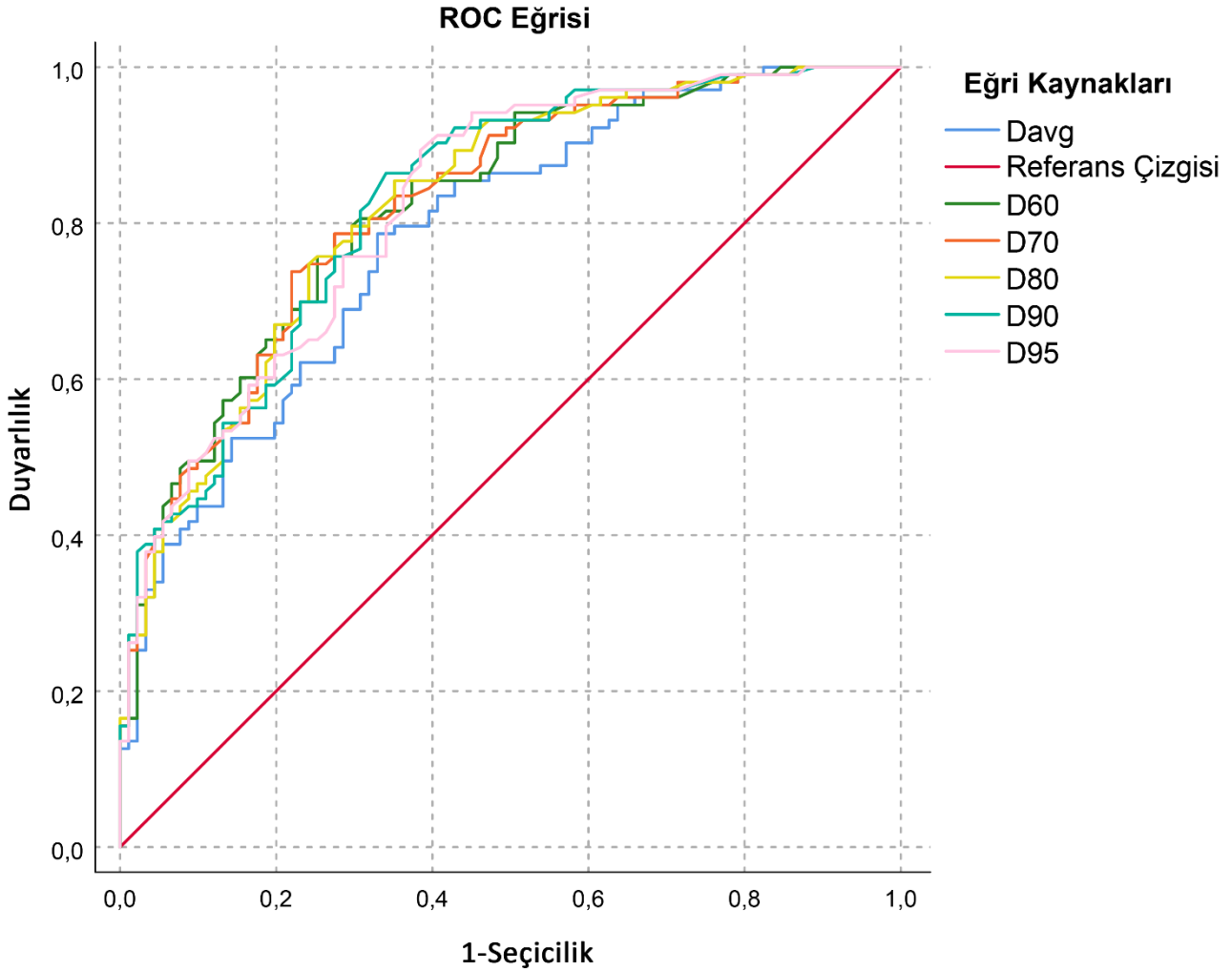
Tedavi yanıtını (CR+PR) öngörmeye dozimetrik faktörlerin ayırıcı gücünü araştırmak için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,821 olarak bulunmuş olup D parametreleri içinde en yüksek değere sahip dört parametre olan D60, D70, D80 ve D90 için AUC değerleri sırasıyla 0,865; 0,867; 0,870 ve 0,863 olarak bulunmuştur. Davg ve bu dört parametrenin ayırıcı güçlerinin karşılaştırılması için yapılan analizde ise Davg değeriyle D60 (p=0,123), D70 (p=0,133), D80 (p=0,143) ve D90 (p=0,258) arasında yapılan ROC analizlerinde elde edilen AUC'lerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ROC analizi ile tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik Youden's J indeksi ile belirlenen en yüksek performansa sahip ve buna ek olarak yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde Davg için en yüksek performansa sahip eşik değer 0,522 Youden's J indeksine sahip %67,95 duyarlılık ve %84,21 seçicilik ile tedavi yanıtını öngörme gücüne sahip 151,4 Gy olarak hesaplanmıştır. Davg için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer ise %60,26 duyarlılık, %89,47 seçicilik ile 179,15 Gy olarak belirlenmiştir. Davg ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek performansa ve yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır (**Tablo 6.10**).

Tablo 6.10. Cam küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.

	Yüksek Performans Eşik Değerler				Yüksek Seçicilik Eşik Değerler			
	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
Davg	151,40	%67,95	%84,21	0,5216	179,15	%60,26	%89,47	0,4973
D10	182,50	%83,33	%60,53	0,4386	398	%46,79	%89,47	0,3627
D20	141,00	%85,90	%60,53	0,4642	262,50	%54,49	%89,47	0,4396
D30	128,50	%83,33	%68,42	0,5175	259,50	%48,72	%89,47	0,3819
D40	126,50	%75,64	%78,95	0,5459	192,50	%56,41	%89,47	0,4588
D50	104,50	%76,92	%81,58	0,5850	136,00	%62,82	%89,47	0,5229
D60	95,50	%75,00	%86,84	0,6184	115,50	%64,10	%89,47	0,5358
D70	56,50	%85,90	%76,32	0,6221	89,00	%67,31	%89,47	0,5678
D80	45,00	%83,97	%78,95	0,6292	71,50	%65,38	%89,47	0,5486
D90	33,50	%78,21	%84,21	0,6242	40,50	%72,44	%89,47	0,6191
D95	26,50	%73,72	%86,84	0,6056	29,50	%69,87	%89,47	0,5935
D99	15,50	%66,67	%92,11	0,5877	15,50	%66,67	%92,11	0,5877

Cam kürelerle tedavi yanıtını öngörmeye dozimetrik parametrelerin ayırıcı gücüne ek olarak aynı parametrelerin tam tedavi yanıtını (tedavi sonrası PET görüntüleme ayırt edilebilir aktivite tutulumu olmaması) öngörmeye ayırıcı gücünü belirlemek amacıyla ayrıca ROC analizleri yapılmıştır. Tam tedavi yanıtı (CR) izlenen lezyon sayısı 103 iken tam tedavi yanıtı izlenmeyen lezyon sayısı (PR+SD+PD) ise 91 olarak bulunmuştur.

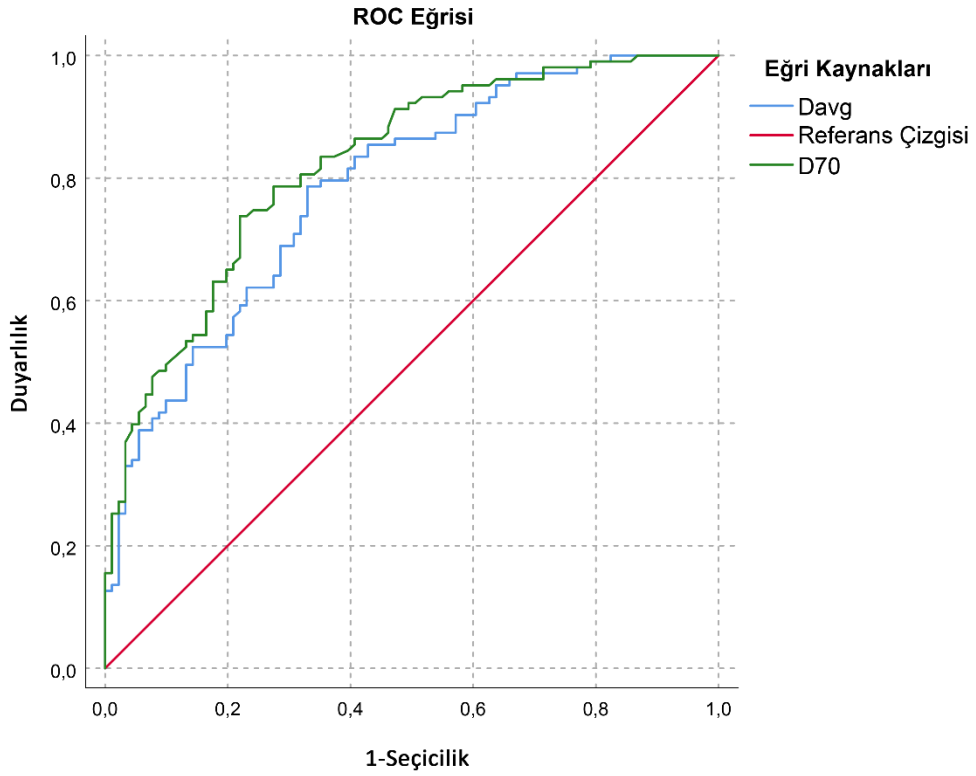
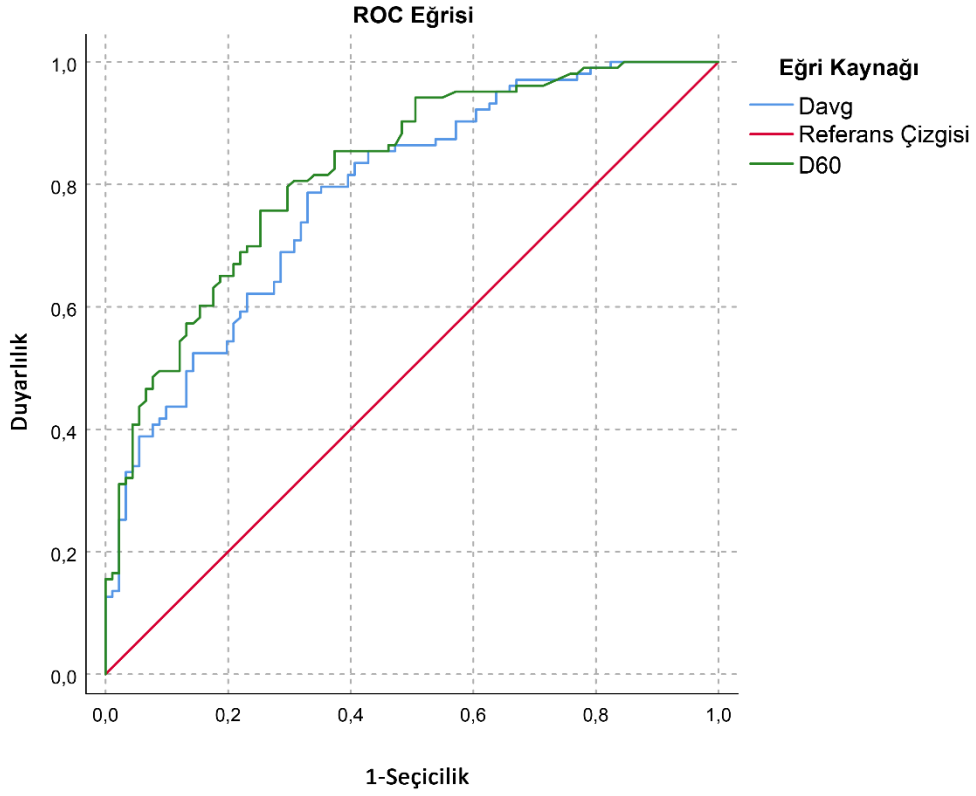


Şekil 6.9. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.11. Cam küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Cam Küre Tedavisine Tam Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,784	0,050	<0,001	0,686	0,882
D0	0,663	0,055	<0,001	0,555	0,770
D10	0,745	0,053	<0,001	0,641	0,849
D20	0,767	0,054	<0,001	0,661	0,872
D30	0,778	0,055	<0,001	0,670	0,885
D40	0,792	0,053	<0,001	0,688	0,896
D50	0,806	0,051	<0,001	0,706	0,906
D60	0,822	0,048	<0,001	0,728	0,916
D70	0,823	0,049	<0,001	0,727	0,919
D80	0,823	0,049	<0,001	0,727	0,919
D90	0,826	0,047	<0,001	0,734	0,918
D95	0,823	0,045	<0,001	0,735	0,912
D99	0,806	0,047	<0,001	0,714	0,898
D100	0,768	0,052	<0,001	0,666	0,870
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tam tedavi yanıtını öngörmek için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,784 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Ayrıca en yüksek AUC değerine sahip D değerleri D60, D70, D80, D90 ve D95 olup bu değerler için AUC değerleri sırasıyla 0,822 ($p<0,001$), 0,823 ($p<0,001$), 0,823 ($p<0,001$), 0,8266 ($p<0,001$) ve 0,823 ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Tüm parametreler için eğrinin altında kalan alan 0,5'ten anlamlı yüksek bulunmuştur.



Şekil 6.10. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ile AUC değerleri aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunan D60 ve D70 parametrelerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması.

Tablo 6.12. Cam küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,038	0,017	0,030	0,004	0,072
D70-Davg	0,039	0,020	0,049	0,0004	0,078
D80-Davg	0,039	0,023	0,089	-0,006	0,084
D90-Davg	0,042	0,027	0,127	-0,012	0,096
D95-Davg	0,039	0,034	0,256	-0,028	0,107
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

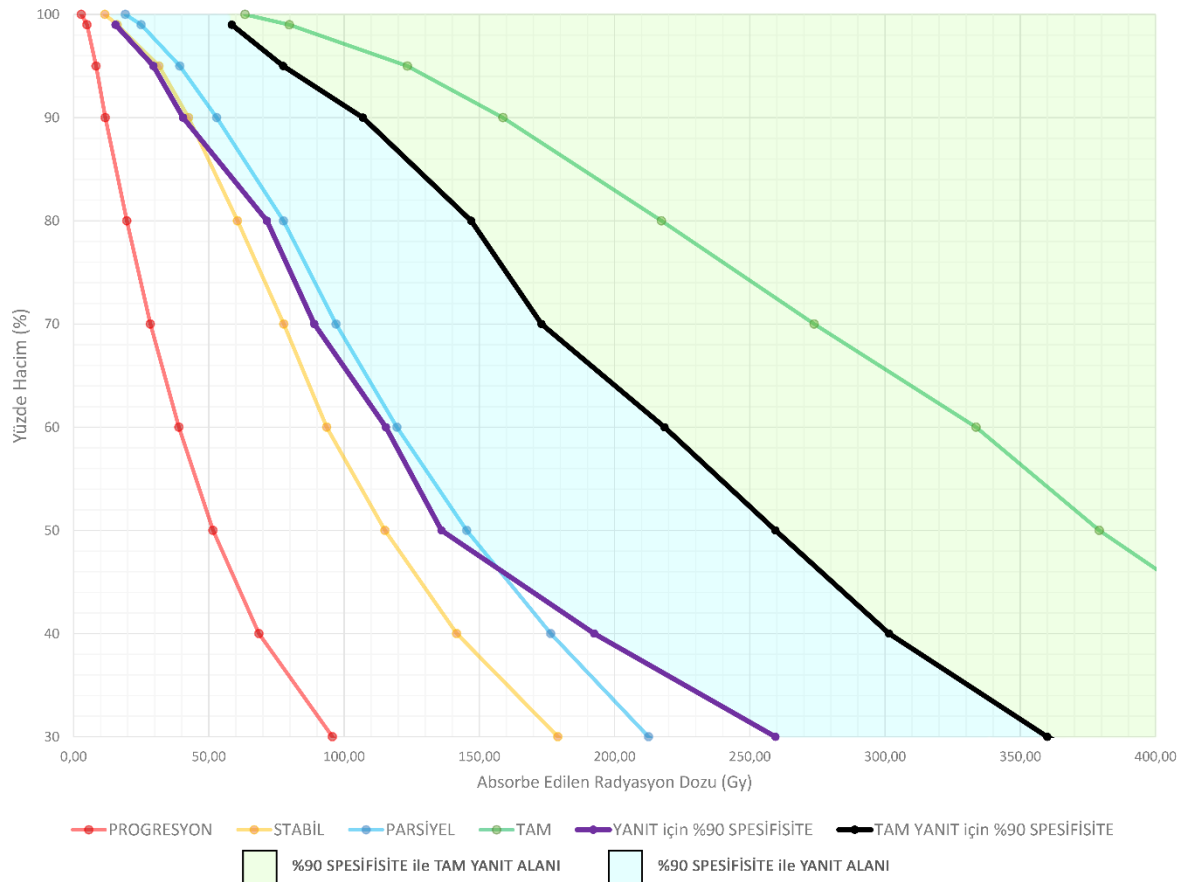
Cam küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tam yanıtı öngörmek için yapılan ROC analizinde en yüksek AUC değerlerine sahip D değerleri arasında D60 ($p=0,030$) ve D70 ($p=0,049$) değerleri ile Davg değerinin AUC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. D60 ile Davg'nin eğri altında kalan alanlar arasındaki farkları 0,038 iken D70 ile Davg eğrilerinin arasında kalan ise 0,039 olarak hesaplanmıştır. D80, D90 ve D95 değerleri içinse Davg parametresi ile AUC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ROC analizi ile tam tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik Youden's J indeksi ile belirlenen en yüksek performansa sahip ve buna ek olarak yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde Davg için en yüksek performansa sahip eşik değer 0,457 Youden's J indeksine sahip %78,64 duyarlılık ve %67,03 seçicilik ile tedavi yanıtını öngörme gücüne sahip 153,25 Gy olarak hesaplanmıştır. Davg için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer ise %43,69 duyarlılık, %90,11 seçicilik ile 311,80 Gy olarak belirlenmiştir. Davg ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek performansa ve yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır (**Tablo 6.13**).

Tablo 6.13. Cam küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.

	Yüksek Performans Eşik Değerler				Yüksek Seçicilik Eşik Değerler			
	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
Davg	153,25	%78,64	%67,03	0,4567	311,80	%43,69	%90,11	0,3380
D10	286,00	%71,84	%64,84	0,3668	625,00	%35,92	%90,11	0,2603
D20	262,50	%65,05	%75,82	0,4087	435,50	%42,72	%90,11	0,3283
D30	186,50	%75,73	%67,03	0,4276	360,00	%43,69	%90,11	0,3380
D40	146,00	%79,61	%63,74	0,4335	301,50	%43,69	%90,11	0,3380
D50	126,50	%77,67	%69,23	0,4690	259,50	%46,60	%90,11	0,3671
D60	118,50	%75,73	%74,73	0,5045	218,50	%49,51	%91,21	0,4072
D70	103,50	%73,79	%78,02	0,5181	173,00	%49,51	%90,11	0,3962
D80	80,00	%74,76	%75,82	0,5058	147,00	%46,60	%90,11	0,3671
D90	39,50	%86,41	%65,93	0,5234	107,00	%44,66	%90,11	0,3477
D95	23,50	%89,32	%61,54	0,5086	77,50	%49,51	%90,11	0,3962
D99	15,50	%79,61	%72,53	0,5214	58,50	%41,75	%90,11	0,3186

Yanıt Kategorilerine Göre Ortalama Doz-Hacim Histogram Eğrileri Ve Yüksek Spesifisite Eşik Değerleri



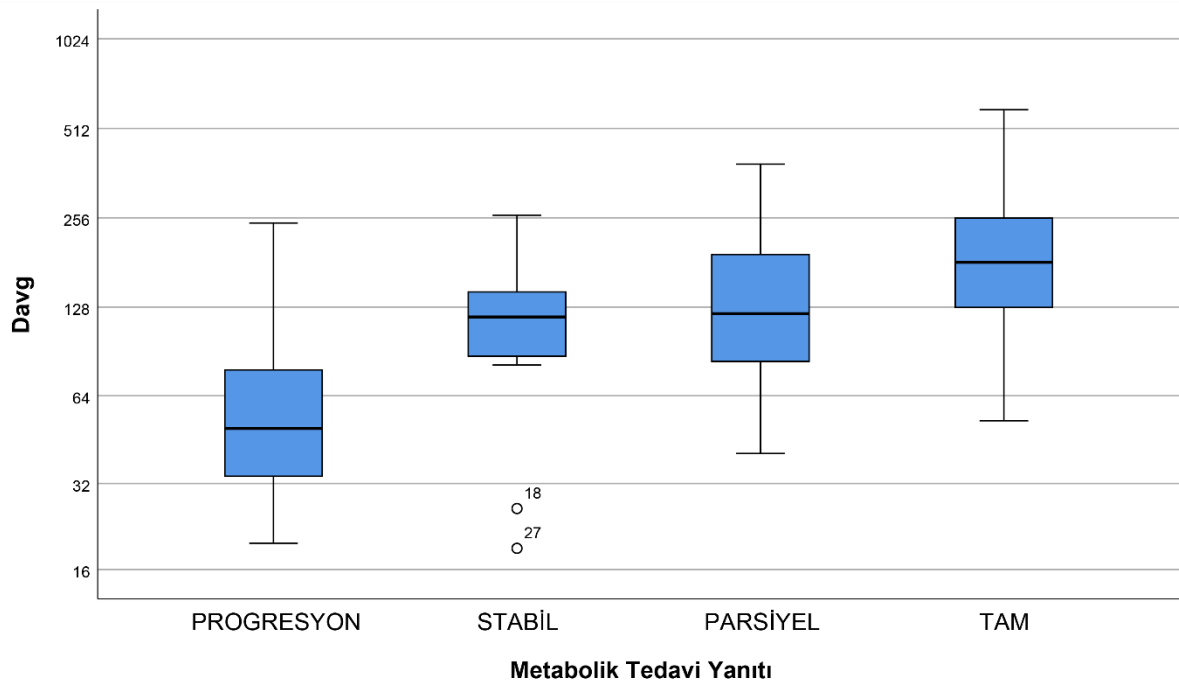
Şekil 6.11. Cam küreler ile tedavi uygulanan lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları ve yüksek seçicilik eşik değerleri.

6.2.2. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Karsinom Hastalarında Dozimetrik Analiz

Cam küre ile tedavi uygulanan hastalarda en büyük tanı grubunu 25 hasta (%56) ve 29 tedavi (%53) ile kolorektal karsinomlar oluşturmaktadır. Bu sebeple kolorektal karsinom karaciğer metastazlarında TARE tedavisine yanıtı ^{90}Y PET/MRG ile öngörebilmek amacıyla ayrı alt grup analizi yapılmıştır. Toplamda 105 adet lezyon analize dahil edilmiş ve bu lezyonlardan 50 (%48) lezyon tam yanıt, 26 (%25) lezyon parsiyel yanıt, 12 (%11) lezyon stabil ve 17 lezyon (%16) progresyon kategorisinde değerlendirilmiştir. Tam yanıt izlenen lezyonlar için ortalama absorbe edilen ortalama doz (Davg) değeri 181,30 Gy (IQR: 127,8), parsiyel yanıt izlenen lezyonlar için 121,55 Gy (108,9), stabil lezyonlar için 118,50 Gy (68,2) ve progresyon izlenen lezyonlar için 49,50 Gy (44,5) olarak bulunmuştur.

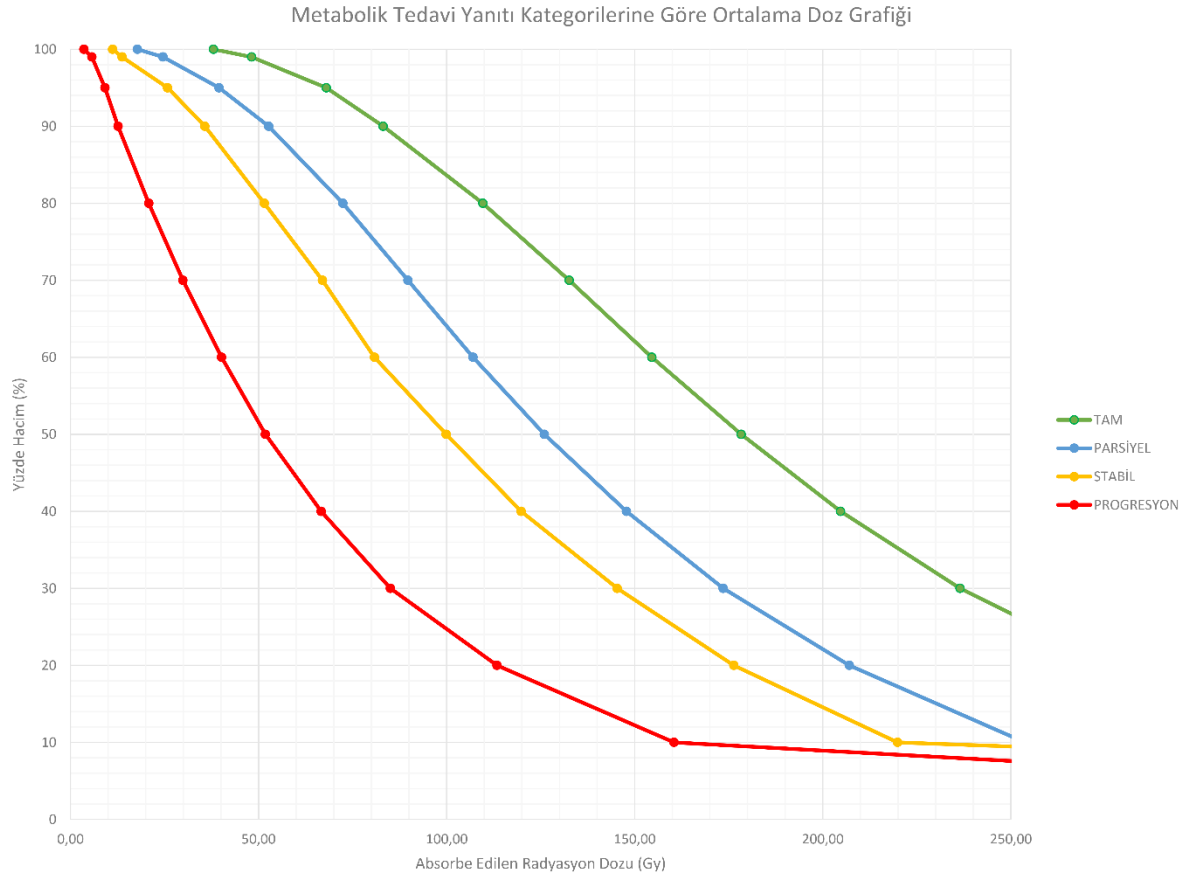
Tablo 6.14. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser metastazlarının hacim ve delta-TLG bilgileri.

	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progresif Hastalık
Ortalama Hacim $\pm$SS (cm³)	23,14 $\pm$ 5,74	23,92 $\pm$ 6,12	40,73 $\pm$ 27,21	169,74 $\pm$ 78,86
Ortanca Hacim (IQR) (cm³)	8,2 (14)	14,20 (16,8)	7,6 (31,4)	13,60 (175,9)
Ortanca Delta-TLG (IQR)	0 (%0)	%34 (%23)	%94 (%46)	%190 (%84)



Şekil 6.12. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanser lezyonlarının yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.

Her bir yanıt kategorisi için ortalama D_{avg} ve diğer dozimetrik parametreler grafik ve tablo halinde verilmiştir.



Şekil 6.13. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanser metastazlarının yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.

Tablo 6.15. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser metastazlarının ortalama dozimetrik verileri ve verilen ortalamalar için standart hata değerleri.

	YANIT KATEGORİLERİ							
	PROGRESYON		STABİL		PARŞİYEL YANIT		TAM YANIT	
	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS	Ortalama	±SS
D_{avg}	71,36	59,08	118,45	67,74	142,83	89,03	200,51	109,02
D₀	532,82	761,64	793,55	1387,22	532,42	398,04	701,84	508,88
D₁₀	160,47	149,45	219,91	108,42	253,77	167,53	341,50	197,00
D₂₀	113,41	101,96	176,36	95,13	207,08	131,68	277,90	160,34
D₃₀	85,06	78,26	145,36	85,50	173,54	110,75	236,50	135,65
D₄₀	66,65	63,51	119,82	79,42	147,81	95,77	204,74	117,40
D₅₀	51,82	50,45	99,91	72,61	126,00	82,88	178,34	102,35
D₆₀	40,18	37,22	80,82	66,93	107,04	69,78	154,58	88,81
D₇₀	29,88	25,21	67,00	60,27	89,73	57,35	132,60	76,58
D₈₀	20,82	16,25	51,55	46,62	72,42	46,01	109,64	64,70
D₉₀	12,65	10,31	35,73	34,46	52,69	36,36	83,14	51,83
D₉₅	9,18	7,63	25,82	27,14	39,50	31,28	68,02	6,48
D₉₉	5,71	4,66	13,73	20,29	24,62	24,73	48,16	5,54
D₁₀₀	3,59	3,48	11,20	17,09	17,81	22,51	38,02	5,00

Regresyon analizleri öncesinde absorbe edilen doz ile delta-TLG arasındaki korelasyonun logaritmik olduğu halihazırda cam küreler için gösterilmiş olduğu için lineer-karma etkili regresyon modeli analizlerinde 2 tabanında log-transforme veriler kullanılmıştır.

Bir devamlı bağımlı değişken olarak Delta-TLG'yi öngörebilecek bir lineer karma etkili regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu modelde etkili olabilecek kategorik faktörler ekstrahepatik metastaz varlığı, RAS mutasyon durumu (var/yok), daha önce anti-anjiyojenik faktör kullanımı ve perfüze hacim dışında karaciğerde diğer alanlarda lezyon varlığı olarak belirlenmişken etkili olabilecek devamlı bağımsız değişkenler ise 2 tabanında log-transforme Davg (log2-Davg) ve tümör hacmi olarak belirlenmiştir. Toplam 5 hastada RAS mutasyonu tespit edilmişken 11 hastada ise anti-anjiyojenik faktör kullanımı öyküsü bulunmaktadır. Lezyonlar hastalara göre kümelenendirilmiş ve rastgele eğim kullanılmaksızın hasta başına rastgele kesim noktası kullanılarak model oluşturulmuştur.

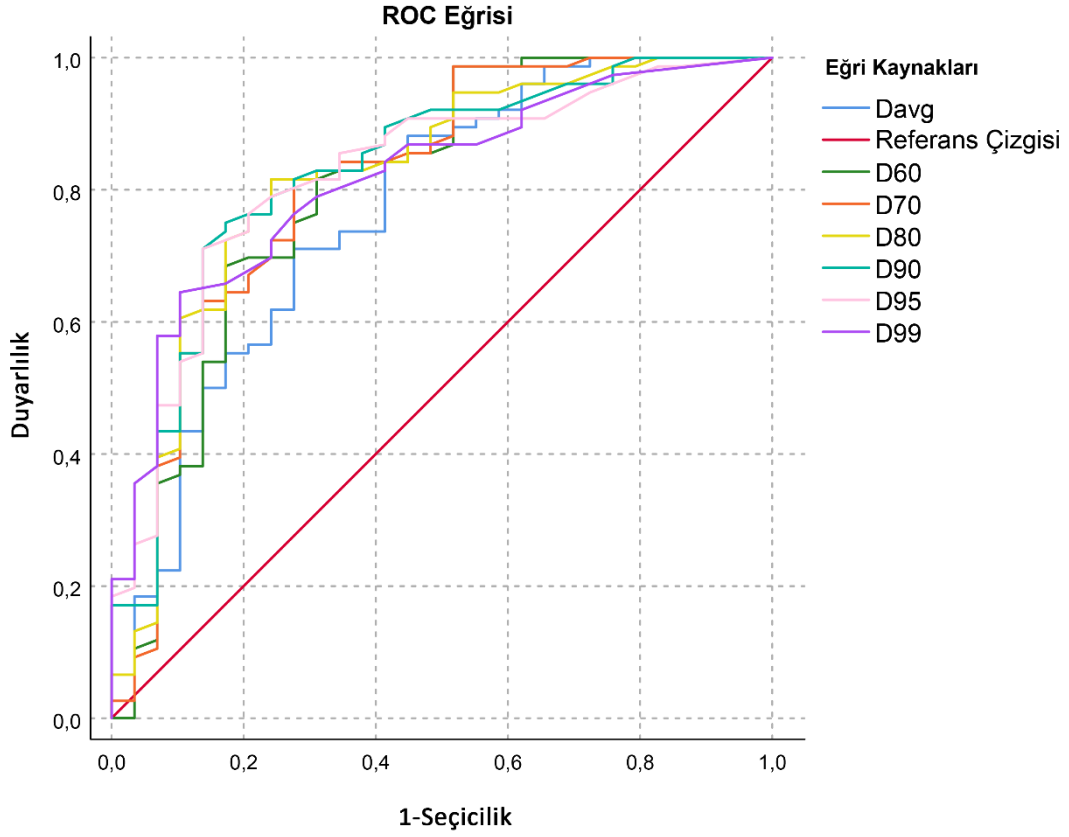
Elde edilen modelde koşullu R^2 değeri 0,430 ($p<0,001$), marjinal R^2 değeri ise 0,382 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Modele dahil faktörler içerisinde tümör hacmi ($p<0,001$) ve log2-Davg ($p<0,001$)'nin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ekstrahepatik metastaz varlığı ($p=0,442$), RAS mutasyon durumu ($p=0,783$), anti-anjiyojenik tedavi ($p=0,305$) ve karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ($p=0,962$) anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6.16. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.

Model Fit								
Tip		R²	df	LRT X²		p		
Koşullu		0,430	3	54,497		<0,001		
Marjinal		0,382	2	42,377		<0,001		
Parametre Tahminleri (Sabit katsayılar)								
				95% Güven Aralığı				
İsim	Etki	Tahmin	Standart Hata	Alt	Üst	df	t	p
Tümör Hacim	Tümör Hacim	0,00262	0,0005	0,00161	0,00363	103,9	5,13	<0,001
log2-Davg	log2-Davg	-0,43002	0,0721	-0,573	-0,287	99,00	-5,97	<0,001

Davg ve diğer dozimetrik parametrelerin metabolik tedavi yanıtını (CR+PR vs. SD+PD) ve metabolik tam tedavi yanıtını (CR vs. PR+SD+PD) öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti, karşılaştırılması ve yanıt öngörüsünde kullanılabilecek eşik değerlerin belirlenmesi amacıyla her bir hasta için lezyonlar kümelenerek kümelenmiş ROC analizleri uygulanmıştır.

Tedavi yanıtı (CR+PR) izlenen lezyon sayısı 76 iken yanıt izlenmeyen (SD+PD) lezyon sayısı ise 29 olarak bulunmuştur. Cam küreler için tedavi yanıtını öngörme amacıyla yapılan ROC analizinde Davg ve diğer tüm D10-99 parametreleri için AUC 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı büyük olarak bulunmuştur. Bu gruplar içerisinde Davg dışında en yüksek AUC'a sahip dört parametre olan D60, D70, D80, D90, D95 ve D99 için Davg ile tedavi yanıtını öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti için AUC farkları araştırılmıştır.



Şekil 6.14. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanseri lezyonlarında tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.17. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanseri lezyonlarında tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Kolorektal Kanser Lezyonlarında Cam Küre Tedavisine Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,767	0,054	<0,001	0,661	0,873
D10	0,706	0,057	0,001	0,595	0,818
D20	0,732	0,056	<0,001	0,623	0,842
D30	0,755	0,056	<0,001	0,646	0,865
D40	0,772	0,057	<0,001	0,661	0,884
D50	0,786	0,059	<0,001	0,670	0,901
D60	0,802	0,059	<0,001	0,687	0,918
D70	0,813	0,058	<0,001	0,699	0,927
D80	0,819	0,057	<0,001	0,708	0,931
D90	0,828	0,054	<0,001	0,723	0,934
D95	0,824	0,052	<0,001	0,722	0,926
D99	0,817	0,054	<0,001	0,711	0,923
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tablo 6.18. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,035	0,021	0,093	-0,006	0,077
D70-Davg	0,046	0,025	0,061	-0,002	0,058
D80-Davg	0,053	0,029	0,068	-0,004	0,109
D90-Davg	0,062	0,037	0,099	-0,012	0,135
D95-Davg	0,058	0,04	0,149	-0,021	0,136
D99-Davg	0,05	0,046	0,278	-0,040	0,140
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

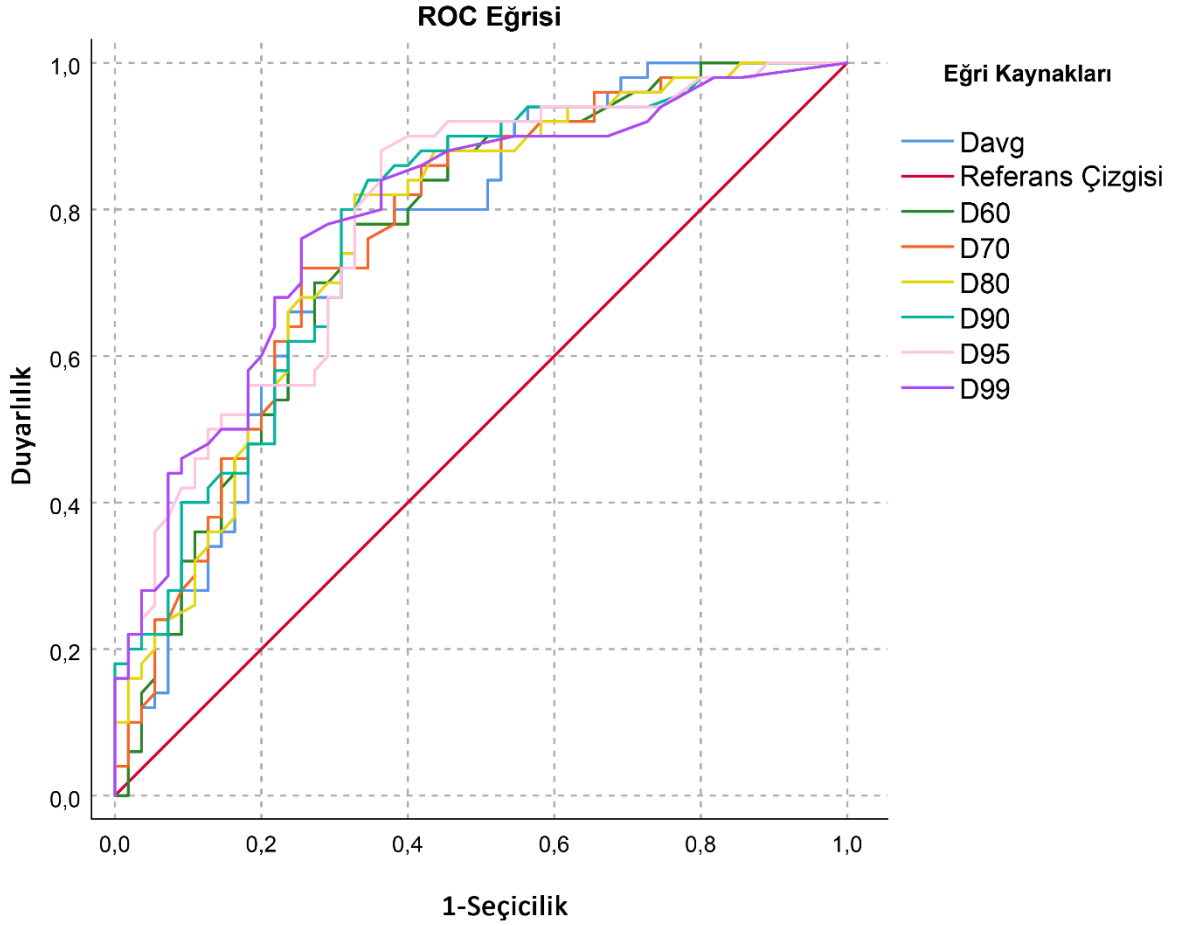
Tedavi yanıtını (CR+PR) öngörmede dozimetrik faktörlerin ayırıcı gücünü araştırmak için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,767 olarak bulunmuş olup D parametreleri içinde en yüksek değere sahip dört parametre olan D60, D70, D80, D90, D95 ve D99 için AUC değerleri sırasıyla 0,802; 0,813; 0,819; 0,828; 0,824 ve 0,817 olarak bulunmuştur. Davg ve bu altı parametrenin ayırıcı güçlerinin karşılaştırılması için yapılan analizde ise Davg değeriyle D60 (p=0,093), D70 (p=0,061), D80 (p=0,068), D90 (p=0,099), D95 (p=0,149) ve D99 (p=0,278) arasında yapılan ROC analizlerinde elde edilen AUC'lerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

ROC analizi ile tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde Davg için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer %43,42 duyarlılık, %89,66 seçicilik ile 179,55 Gy olarak belirlenmiştir. Davg ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır.

Tablo 6.19. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Kanseri Lezyonları için Yüksek Seçiciliğe Sahip Eşik Değerleri

	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
Davg	179,55	%43,42	%89,66	0,33
D10	401,00	%25,00	%89,66	0,15
D20	256,50	%36,84	%89,66	0,26
D30	222,50	%36,84	%89,66	0,26
D40	192,50	%38,16	%89,66	0,28
D50	166,50	%40,79	%89,66	0,30
D60	144,50	%38,16	%89,66	0,28
D70	96,50	%55,26	%89,66	0,45
D80	75,00	%60,53	%89,66	0,50
D90	62,50	%55,26	%89,66	0,45
D95	47,50	%53,95	%89,66	0,44
D99	15,50	%64,47	%89,66	0,54

Cam kürelerle kolorektal kanseri metastazlarının tedavi yanıtını öngörmeye dozimetrik değişkenlerin ayırıcı gücüne ek olarak aynı değişkenlerin tam tedavi yanıtını (tedavi sonrası PET görüntüleme ayırt edilebilir aktivite tutulumu olmaması) öngörmeye ayırıcı gücünü belirlemek amacıyla ayrıca ROC analizleri yapılmıştır. Tam tedavi yanıtı (CR) izlenen lezyon sayısı 50 iken tam tedavi yanıtı izlenmeyen lezyon sayısı (PR+SD+PD) ise 55 olarak bulunmuştur.



Şekil 6.15. Cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanseri lezyonlarında tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.20. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanseri lezyonlarında tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Kolorektal Kanser Lezyonlarında Cam Küre Tedavisine Tam Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,754	0,058	<0,001	0,640	0,867
D10	0,708	0,053	<0,001	0,604	0,812
D20	0,722	0,059	<0,001	0,607	0,838
D30	0,733	0,062	<0,001	0,612	0,855
D40	0,742	0,062	<0,001	0,620	0,864
D50	0,751	0,064	<0,001	0,626	0,877
D60	0,759	0,064	<0,001	0,633	0,884
D70	0,765	0,065	<0,001	0,638	0,892
D80	0,769	0,066	<0,001	0,640	0,898
D90	0,777	0,066	<0,001	0,648	0,907
D95	0,790	0,065	<0,001	0,662	0,917
D99	0,791	0,067	<0,001	0,660	0,923
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tablo 6.21. Cam küre ile tedavi uygulanan kolorektal kanser lezyonlarında eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,005	0,016	0,753	-0,027	0,037
D70-Davg	0,011	0,02	0,579	-0,028	0,050
D80-Davg	0,015	0,025	0,538	-0,033	0,063
D90-Davg	0,023	0,031	0,456	-0,038	0,085
D95-Davg	0,036	0,037	0,334	-0,037	0,109
D99-Davg	0,037	0,046	0,389	-0,048	0,123
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

Kolorektal kanseri metastazlarında tam tedavi yanıtını (CR) öngörmede dozimetrik faktörlerin ayırıcı gücünü araştırmak için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,754 olarak bulunmuş olup D parametreleri içinde en yüksek değere sahip dört değişken olan D60, D70, D80, D90, D95 ve D99 için AUC değerleri sırasıyla 0,759; 0,765; 0,769; 0,777; 0,790 ve 0,791 olarak bulunmuştur. Davg ve bu altı değişkenin ayırıcı güçlerinin karşılaştırılması için yapılan analizde ise Davg değeriyle D60 (p=0,753), D70 (p=0,579), D80 (p=0,538), D90 (p=0,456), D95 (p=0,334) ve D99 (p=0,389) arasında yapılan ROC analizlerinde elde edilen AUC'lerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

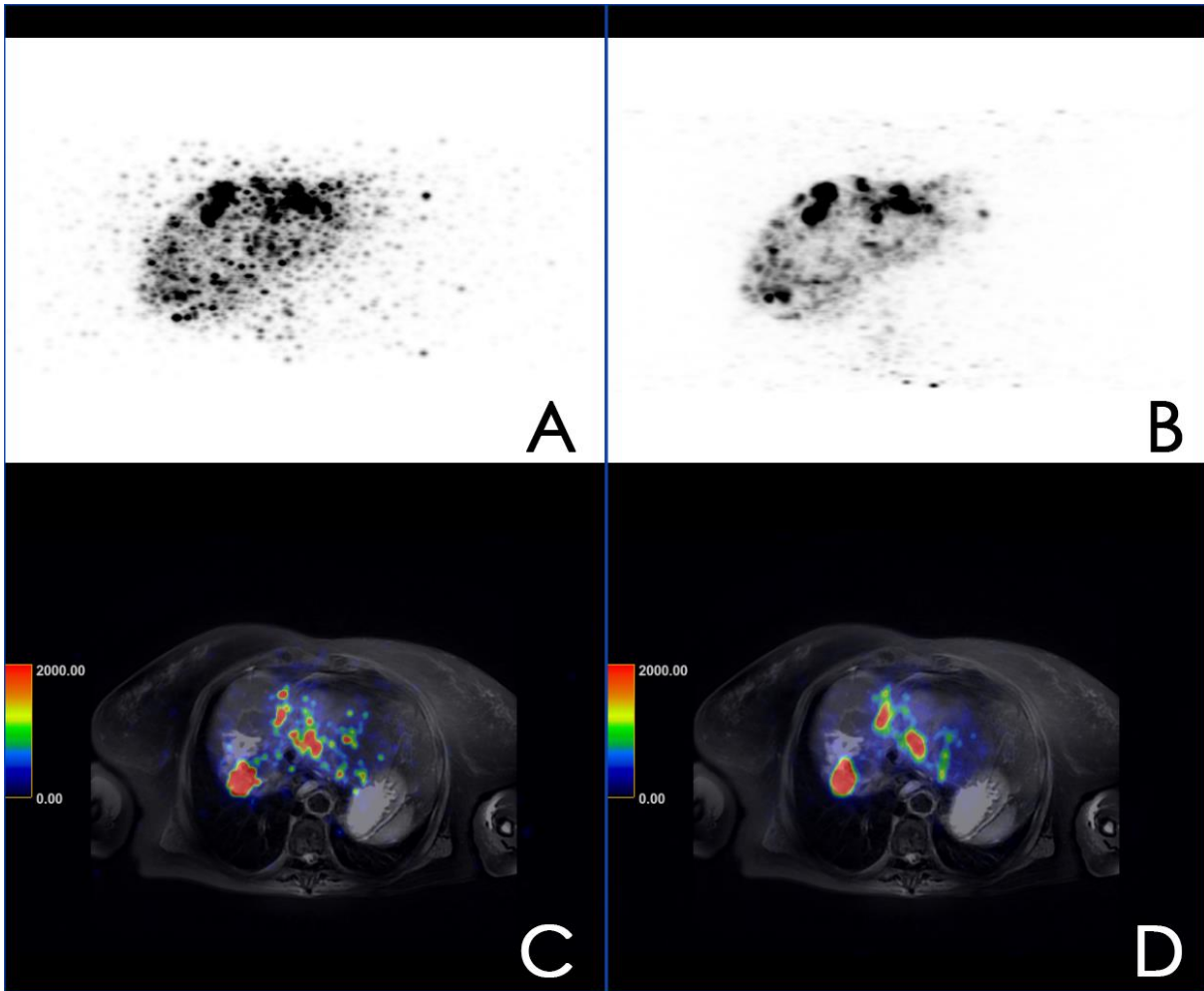
ROC analizi ile kolorektal kanseri metastazlarında tam tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde Davg için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer %28 duyarlılık, %89,09 seçicilik ile 244 Gy olarak belirlenmiştir. Davg ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır.

Tablo 6.22. Cam Küreler ile Tedavi Edilen Kolorektal Kanseri Lezyonlarında Tam Tedavi Yanıtı Öngörüsünde Yüksek Seçiciliğe Sahip Eşik Değerleri

	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
Davg	244,00	%28,00	%89,09	0,17
D10	454,50	%22,00	%89,09	0,11
D20	359,50	%24,00	%89,09	0,13
D30	311,50	%20,00	%89,09	0,09
D40	244,00	%30,00	%89,09	0,19
D50	193,50	%34,00	%89,09	0,23
D60	169,50	%36,00	%89,09	0,25
D70	158,50	%32,00	%89,09	0,21
D80	131,00	%32,00	%89,09	0,21
D90	86,50	%40,00	%89,09	0,29
D95	65,00	%46,00	%89,09	0,35
D99	41,50	%48,00	%87,27	0,35

6.2.3. Reçine Küreler ile Tedavi Edilen Hastalarda Dozimetrik Analiz

Reçine kürelerde tedavi sonrası ^{90}Y PET görüntülerinin bir kısmında gerek düşük aktivite gerekse de takipne, solunum denetimsizliği gibi sebeplere ikincil olabilecek düşük sinyal/gürültü oranları izlenmesi nedeniyle standart solunum *gating* 'i açık rekonstrüksiyonların yerine aynı parametreler kullanılarak statik rekonstrüksiyonlar kullanılmıştır. Toplam 17 tedavide (%46) statik rekonstrüksiyonlar kullanılmış olup bu tedavilerde uygulanan ortalama aktivite 1,19 GBq iken kalan tedavilerde uygulanan ortalama aktivite ise 1,49 GBq olarak bulunmuştur.



Şekil 6.16. Solunum *gating* 'inin PET görüntüsüne etkisine örnek olarak HSK tanılı kadın hastaya 0,9GBq ^{90}Y reçine küre tedavisi sonrasında solunum *gating* 'i ile (A, C) ve statik (B, D) rekonstrüksiyona ait PET görüntüleri.

Reçine küreler ile tedavi edilmiş olan 34 hastaya ait 37 tedavi sonrası ^{90}Y PET/MR görüntülerinde 1 cm'den büyük 104 adet perfüze olan lezyon MR görüntülerinde segmente edilmiş olmakla birlikte bu lezyonlardan 70 tanesi tedavi öncesi ^{18}F -FDG veya ^{68}Ga -DOTATATE PET görüntülerinde segmente edilebilmiş ve analize dahil edilmiştir.

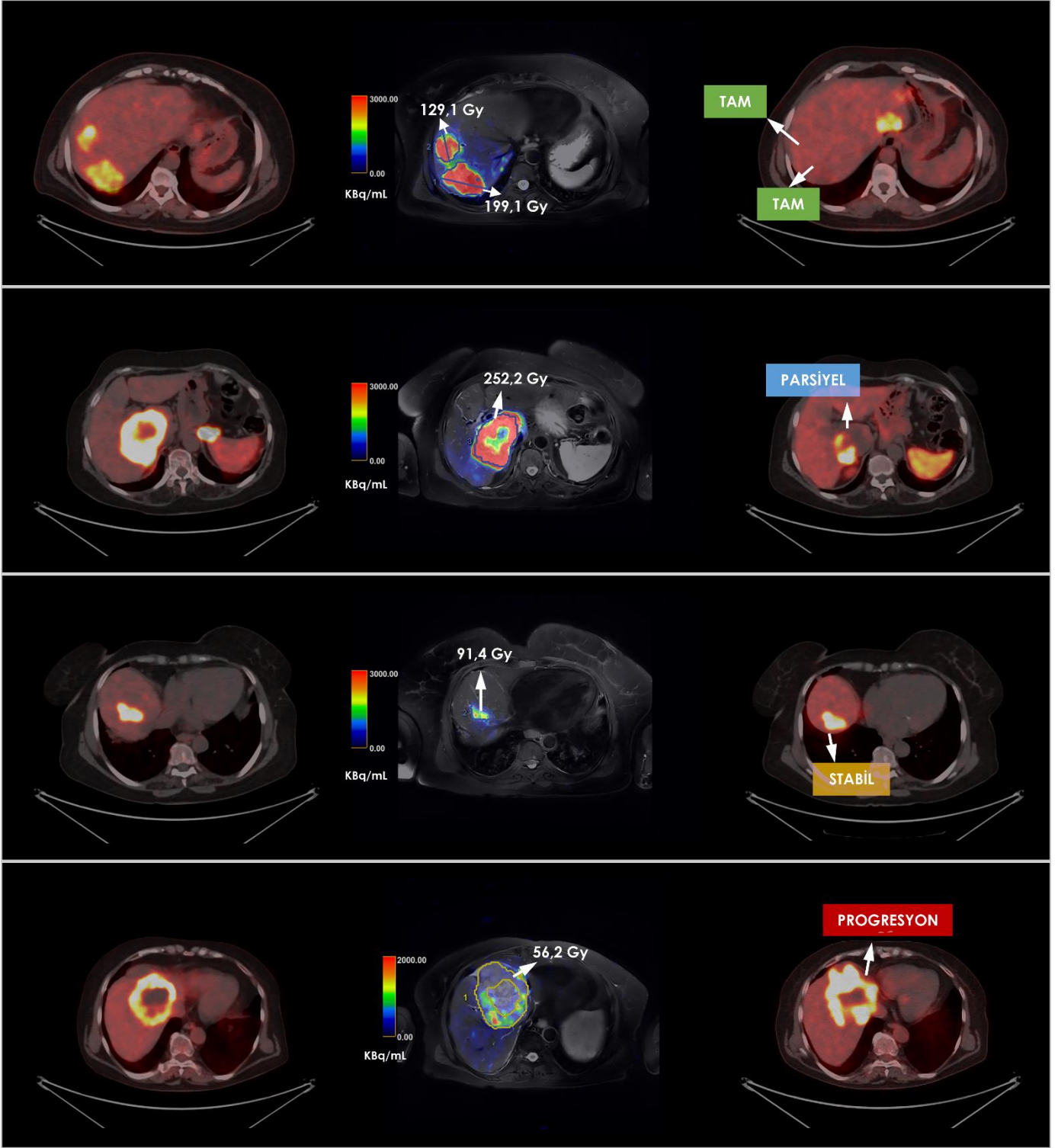
Lezyonlar yanıt kategorilerine göre bölündüğünde 22 (%31) lezyon tam yanıt, 53 (%46) lezyon parsiyel yanıt, 9 (%13) lezyon stabil ve 7 lezyon (%10) progresyon kategorisinde değerlendirilmiştir. Tam yanıt izlenen lezyonlar için ortalama hacim 11,95 cm³ (IQR: 27), parsiyel yanıt için 126,95 cm³ (187,40), stabil hastalık için 10,70 cm³ (94,60) ve progresif hastalık için 7,40 cm³ (73,80) olarak bulunmuştur.

Delta-TLG ise tam yanıt grubu için %0 ile ifade edilirken parsiyel yanıt grubu için ortalama Delta-TLG %28 (IQR: %26), stabil hastalık için %78 (%17) ve progresif hastalık için %247 (%80) olarak bulunmuştur.

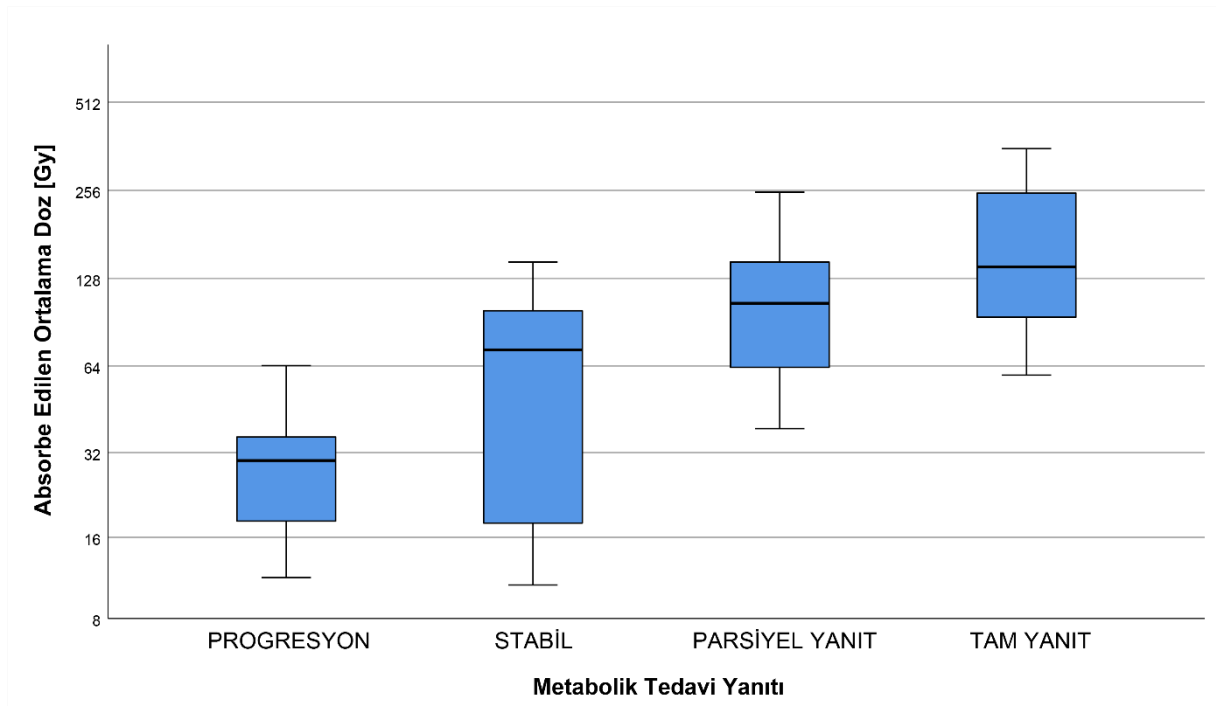
Tablo 6.23. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonların hacim ve delta-TLG bilgileri.

	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progresif Hastalık	Tüm Lezyonlar
Ortalama Hacim ±SS (cm³)	36,79±80,65	177,69±227,21	94,36±178,43	30,69±44,21	107,99±183,12
Ortalama Hacim (IQR) (cm³)	11,95 (27)	127 (187,40)	10,7 (94,60)	7,40 (73,80)	24,1 (132,4)
Ortalama Delta-TLG (IQR)	0 (%0)	%28 (%26)	%78 (%17)	%247 (%80)	%0 (%59,5)

Tam yanıt izlenen lezyonlar için ortalama absorbe edilen ortalama doz (Davg) değeri 140,2 Gy (156,4), parsiyel yanıt izlenen lezyonlar için 105,2 Gy (82,35), stabil lezyonlar için 72,7 Gy (81,1) ve progresyon izlenen lezyonlar için 30 Gy (20,9) olarak bulunmuştur.



Şekil 6.17. Reçine küreler ile tedavi edilen ve farklı kategorilerde tedavi yanıtları izlenen lezyonlara ait tedavi öncesi FDG PET, tedavi sonrası ⁹⁰Y PET ve tedavi yanıtı FDG PET görüntüleri.

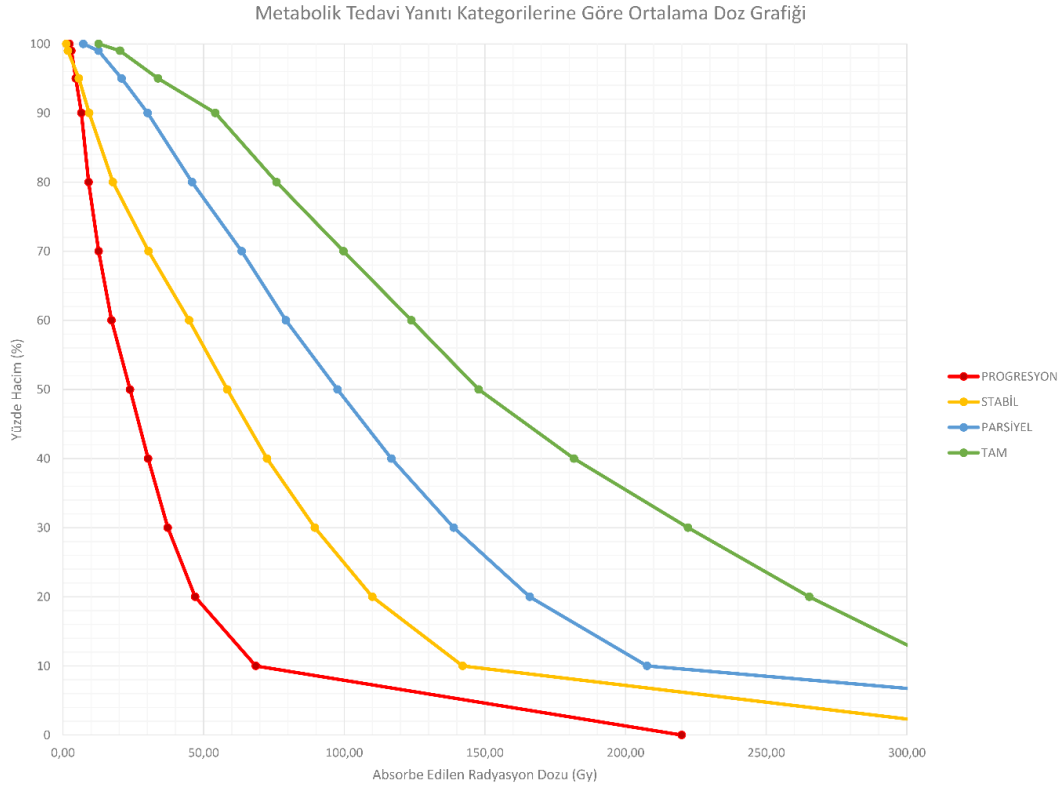


Şekil 6.18. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre logaritmik skalada Davg dozlarının kutu grafiği.

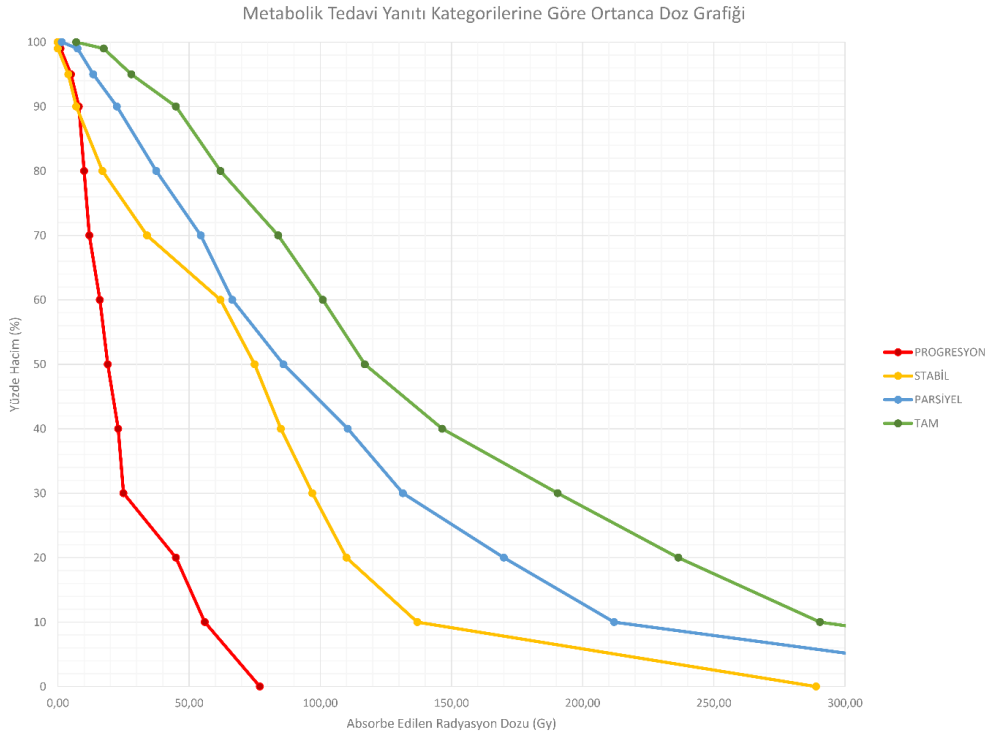
Her bir yanıt kategorisi için ortanca Davg ve diğer dozimetrik parametreler tablo ve grafik halinde verilmiştir.

Tablo 6.24. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonların ortanca ve ortalama dozimetrik verileri.

YANIT KATEGORİLERİ								
	PROGRESYON		STABİL		PARSİYEL YANIT		TAM YANIT	
	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama
Davg	30 (20,9)	30,71 ($\pm 17,7$)	72,7 (81,1)	68,59 ($\pm 46,6$)	105,2 (82,35)	110,52 ($\pm 56,4$)	140,2 (156,4)	170,39 ($\pm 95,1$)
D0	77 (209)	220 ($\pm 320,2$)	289 (394)	347,89 ($\pm 285,3$)	395,5 (302,5)	492,22 ($\pm 354,5$)	465 (462)	509,18 ($\pm 279,2$)
D10	56 (85)	68,57 ($\pm 43,6$)	137 (161)	142,11 ($\pm 108,9$)	212 (149)	207,69 ($\pm 109,9$)	290,5 (258)	315,18 (± 189)
D20	45 (43)	47 ($\pm 27,7$)	110 (129)	110 ($\pm 81,7$)	170 (121)	165,97 ($\pm 85,6$)	236,5 (224)	265,36 ($\pm 167,2$)
D30	25 (36)	37,29 ($\pm 22,3$)	97 (106)	89,56 ($\pm 63,1$)	131,5 (110,5)	138,94 ($\pm 71,9$)	190,5 (193)	222,23 ($\pm 135,1$)
D40	23 (33)	30,29 (± 19)	85 (89)	72,56 ($\pm 50,3$)	110,5 (94)	116,78 ($\pm 60,3$)	146,5 (172)	181,68 ($\pm 101,5$)
D50	19 (30)	23,86 (± 16)	75 (73)	58,44 ($\pm 39,5$)	86 (81)	97,63 ($\pm 51,3$)	117 (126)	147,82 ($\pm 79,8$)
D60	16 (25)	17,29 (± 12)	62 (56)	44,89 ($\pm 29,2$)	66,5 (64,5)	79,28 ($\pm 43,7$)	101 (115)	123,91 ($\pm 67,9$)
D70	12 (23)	12,71 ($\pm 9,7$)	34 (35)	30,44 ($\pm 20,2$)	54,5 (54,5)	63,56 ($\pm 37,8$)	84 (96)	99,77 ($\pm 52,9$)
D80	10 (16)	9,14 ($\pm 7,6$)	17 (15)	17,78 ($\pm 13,6$)	37,5 (43)	45,91 ($\pm 32,8$)	62 (64)	75,95 ($\pm 39,8$)
D90	8 (10)	6,57 ($\pm 6,3$)	7 (7)	9,33 ($\pm 8,8$)	22,5 (36)	30,13 ($\pm 26,9$)	45 (54)	54,18 ($\pm 31,3$)
D95	5 (7)	4,57 ($\pm 5,4$)	4 (5)	5,67 ($\pm 5,8$)	13,5 (27,5)	20,88 ($\pm 22,7$)	28 (40)	33,82 ($\pm 23,2$)
D99	1 (7)	3 ($\pm 4,3$)	0 (3)	1,78 ($\pm 2,8$)	7,5 (18,5)	12,69 (± 16)	17,5 (32)	20,32 (± 17)
D100	0 (7)	2,29 ($\pm 3,3$)	0 (2)	1,22 (± 2)	1,5 (11)	7,25 ($\pm 10,9$)	7 (27)	12,73 ($\pm 15,2$)



Şekil 6.19. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları.



Şekil 6.20. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonların yanıt kategorilerine göre ortanca doz-hacim histogramları.

Regresyon analizleri öncesinde absorbe edilen doz ile delta-TLG arasındaki korelasyonun logaritmik olduğu halihazırda cam küreler için gösterilmiş olduğu için lineer-karma etkili regresyon modeli analizlerinde 2 tabanında log-transforme veriler kullanılmıştır.

Devamlı değişken olarak delta-TLG'yi öngörebilmek amacıyla doğrusal karma etkili regresyon modeli oluşturulmuştur. Bu modelde etkili olabilecek kategorik faktörler ekstrahepatik metastaz varlığı ve perfüze hacim dışında karaciğerde diğer alanlarda lezyon varlığı olarak belirlenmişken etkili olabilecek devamlı bağımsız değişkenler ise 2 tabanında log-transforme Davg (log2-Davg) ve tümör hacmi olarak belirlenmiştir. Lezyonlar hastalara göre kümelenendirilmiş ve rastgele eğim kullanılmaksızın hasta başına rastgele kesim noktası kullanılarak model oluşturulmuştur. Elde edilen modelde koşullu R^2 değeri 0,606 ($p<0,001$), marjinal R^2 değeri ise 0,247 ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Modele dahil faktörler içerisinde yalnızca log2-Davg ($p<0,001$)'nin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup ekstrahepatik metastaz varlığı ($p=0,143$), tümör hacmi ($p=0,546$) ve karaciğerde diğer alanlarda tümör varlığı ($p=0,490$) anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 6.25. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-Davg ile geliştirilen regresyon modeli parametreleri.

Model Fit								
Tip		R²		df	LRT X²		p	
Koşullu		0,606		2	26,745		<0,001	
Marjinal		0,247		1	22,931		<0,001	
Parametre Tahminleri (Sabit katsayılar)								
				95% Güven Aralığı				
İsim	Etki	Tahmin	Standart Hata	Alt	Üst	df	t	p
log2-Davg	log2-Davg	-0,349	0,067	-0,483	-0,215	47,4	-5,21	<0,001

Geliştirilen bu regresyon modeli log2-Davg dışında log2-D(0-99) değişkenleri için de uygulanmış ve D99 haricinde ($p=0,098$) geliştirilen tüm modeller ve modeller içerisindeki D değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6.26. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda Delta-TLG'nin öngörülmesi için log2-D parametreleri ile geliştirilen regresyon modelleri.

	R ²		Model p Değeri	Parametre Tahminleri için p Değerleri			
	Koşullu	Marjinal		Ekstrahepatik Mt.	Bilober Hast.	Tümör Hacmi	log2-D
log2-Davg	0,606	0,247	<0,001	0,546	0,490	0,143	<0,001
log2-D0	0,679	0,184	0,001	0,164	0,569	0,300	<0,001
log2-D10	0,618	0,227	<0,001	0,145	0,561	0,145	<0,001
log2-D20	0,594	0,239	<0,001	0,139	0,583	0,746	<0,001
log2-D30	0,552	0,242	<0,001	0,143	0,606	0,6066	<0,001
log2-D40	0,473	0,229	<0,001	0,195	0,6673	0,513	<0,001
log2-D50	0,421	0,138	0,023	0,195	0,664	0,532	0,002
log2-D60	0,256	0,221	0,007	0,291	0,534	0,457	<0,001
log2-D70	0,258	0,258	0,002	0,218	0,508	0,352	<0,001
log2-D80	0,465	0,178	0,005	0,173	0,779	0,240	<0,001
log2-D90	0,491	0,178	0,003	0,217	0,760	0,115	<0,001
log2-D95	0,472	0,134	0,025	0,362	0,701	0,141	0,002
log2-D99	0,479	0,109	0,098	0,585	0,672	0,282	0,011

Geliştirilen bu modellerde D99 dışındaki tüm D değerleri ile oluşturulan modeller istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmakla birlikte bu değerler ile oluşturulan modellerde marjinal (rastgele etkilerden arındırılmış) ve koşullu R² değerleri Davg ile oluşturulan modele kıyasla benzer ya da daha düşük olarak bulunmuştur. Hiçbir modelde log2-D değerleri dışında ekstrahepatik hastalık, bilober hastalık ve tümör hacmi parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Delta-TLG öngörülmesine yönelik oluşturulan doğrusal karma etkili regresyon modellerine ek olarak cam küreler için oluşturulan modellere benzer olarak yanıt kategorilerine göre (CR/PR/SD/PD) her bir yanıt kategorisinde tümör hacmi, bilober hastalık ve ekstrahepatik metastaz faktörlerine göre düzeltilmiş tahmini ortalama marjinal doz değerleri hesaplanması için yine doğrusal karma etkili regresyon modelleri oluşturulmuştur.

Davg için log2-Davg kullanılarak yapılan modellemede koşullu R² değeri 0,617 (p<0,001), marjinal R² değeri ise 0,590 (p<0,001) olarak bulunmuştur. Yapılan modellemede progresyon grubunda tahmini marjinal ortalama log2-Davg değeri 5,28 (38,85 Gy) olarak bulunmuşken aynı değer stabil hastalık grubunda 5,52 (45,89 Gy), parsiyel yanıt grubunda 6,91 (120,26 Gy) ve tam yanıt grubunda ise 7,64 (199,47 Gy) olarak hesaplanmıştır. Yanıt grupları

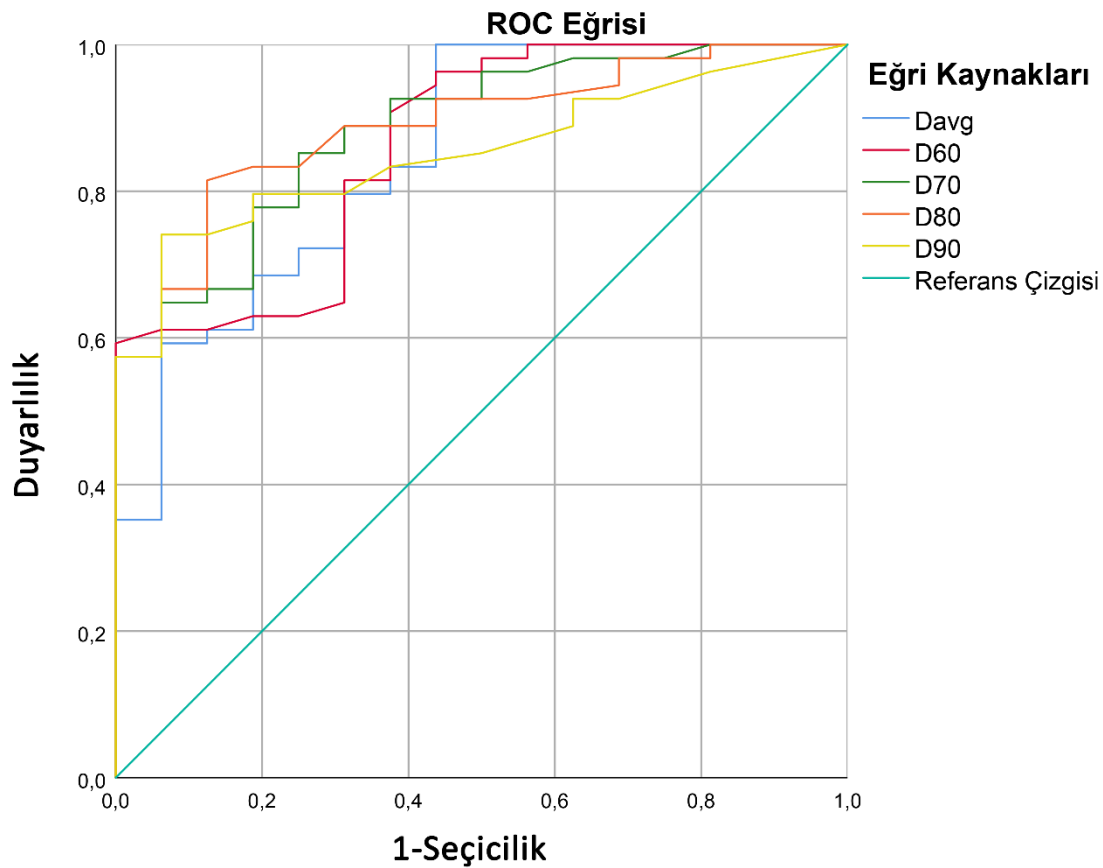
arasında parsiyel yanıt ile progresyon grupları arasında ($p<0,001$) ve tam yanıt ile progresyon grupları arasında ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Stabil hastalık grubu ile progresyon grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,528$). Geliştirilen bu regresyon modeli diğer D parametreleri için de oluşturulmuş ve kümülatif olarak tabloda sunulmuştur.

D0-95 arasındaki bütün değişkenler için tam yanıt grubu ile progresyon grubu arasında ve parsiyel yanıt grubu ile progresyon grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Stabil hastalık grubu ile progresyon grubu arasında D değerleri ile oluşturulan modellerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 6.27. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda log2-D değerlerinin öngörülmesi için geliştirilen regresyon modelleri ve her bir metabolik yanıt kategorisinde D değerleri için tahmini marjinal ortalamalar.

	YANIT KATEGORİLERİ									
	R ²		PROGRESYON		STABİL		PARSİYEL YANIT		TAM YANIT	
	Koşullu	Marjinal	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı	Tahmini Marjinal Ortalama [Gy]	%95 Güven Aralığı
Davg	0,617	0,590	38,85	24,6-61	45,89	31,8-66,3	120,26	89,9-160,9	199,47	151,2-265
D0	0,568	0,435	209,38	118,6-369,6	229,13	145-362	504,95	349,7-729,1	639,15	448,8-916,5
D10	0,605	0,528	88,65	54,9-142	90,51	61,8-133,4	221,32	163,1-302,3	364,56	270,6-491,1
D20	0,612	0,560	60,97	37,8-98,4	69,07	46,9-101,8	176,07	129,8-240,5	302,33	224,4-407,3
D30	0,578	0,572	45,57	28,1-74	57,68	38,9-85,6	150,12	109,9-203,7	254,23	188,7-342,5
D40	0,552	0,552	36,00	21,3-61	42,81	27,7-66,3	128,00	91,8-179,8	215,27	154,3-298,2
D50	0,358	0,358	16,91	7,9-36	24,25	12,9-45,6	68,12	41,9-110,7	99,04	61,4-158,7
D60	0,384	0,384	11,31	5,3-24,1	19,97	10,6-37,3	55,72	34,5-90,5	81,57	51,3-130,7
D70	0,403	0,403	7,06	3,2-15,6	14,62	7,6-28,1	44,32	26,7-73	65,80	40,5-107,6
D80	0,343	0,343	5,17	2,1-12,7	9,13	4,3-19,3	31,34	17,6-56,1	44,02	25,1-77,2
D90	0,377	0,377	2,81	1-8	3,12	1,3-7,4	15,89	8,2-31,1	30,27	15,9-58,1
D95	0,355	0,244	1,62	0,5-5,6	1,86	0,7-5,1	7,62	3,4-16,9	11,37	5,3-24,6

Regresyon analizlerine ek olarak Davg ve diğer dozimetrik değişkenlerin metabolik tedavi yanıtını (CR+PR vs. SD+PD) ve metabolik tam tedavi yanıtını (CR vs. PR+SD+PD) öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti, karşılaştırılması ve yanıt öngörüsünde kullanılabilecek eşik değerlerin belirlenmesi amacıyla her bir hasta için lezyonlar gruplanarak kümelenmiş ROC analizleri uygulanmıştır. Tedavi yanıtı (CR+PR) izlenen lezyon sayısı 54 iken yanıt izlenmeyen (SD+PD) lezyon sayısı ise 16 olarak bulunmuştur. Reçine küreler için tedavi yanıtını öngörme amacıyla yapılan ROC analizinde Davg ve diğer tüm D0-99 değişkenleri için AUC 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı büyük olarak bulunmuştur. Bu gruplar içerisinde Davg dışında en yüksek AUC'a sahip dört parametre olan D60, D70, D80 ve D90 için Davg ile tedavi yanıtını öngörmeye ayırıcı güçlerinin tespiti için AUC farkları araştırılmıştır

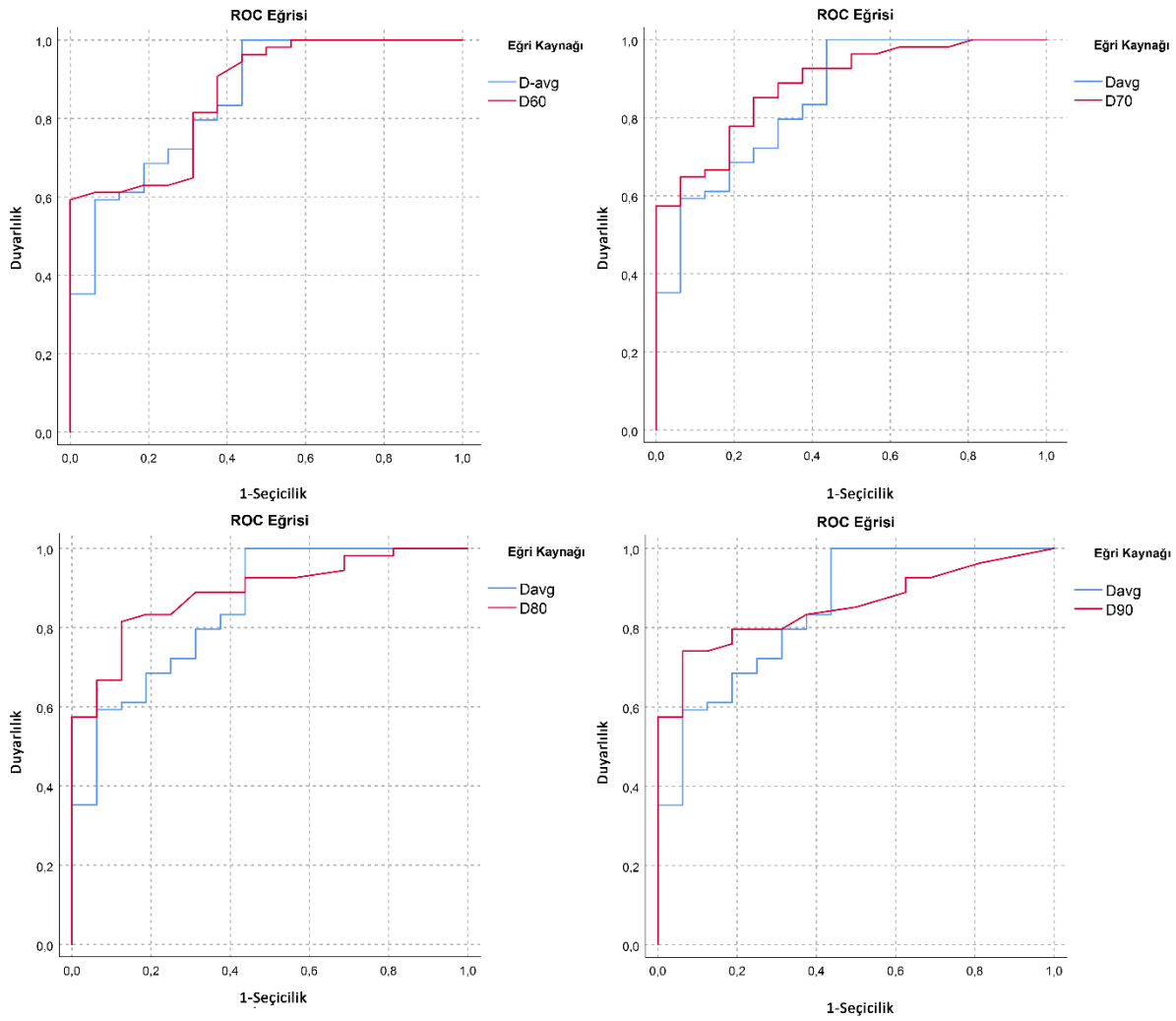


Şekil 6.21. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC'a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.28. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Reçine Küre Tedavisine Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,850	0,056	<0,001	0,740	0,959
D0	0,734	0,093	0,005	0,552	0,916
D10	0,808	0,065	<0,001	0,680	0,935
D20	0,822	0,064	<0,001	0,697	0,948
D30	0,826	0,062	<0,001	0,705	0,948
D40	0,839	0,056	<0,001	0,729	0,948
D50	0,848	0,052	<0,001	0,746	0,950
D60	0,862	0,046	<0,001	0,772	0,952
D70	0,884	0,039	<0,001	0,808	0,961
D80	0,889	0,038	<0,001	0,814	0,963
D90	0,854	0,045	<0,001	0,765	0,942
D95	0,789	0,046	<0,001	0,699	0,879
D99	0,772	0,048	0,001	0,678	0,866
a. Non-parametrik varsayım; b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tedavi yanıtını (CR+PR) öngörmeye dozimetrik faktörlerin ayırıcı gücünü araştırmak için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,850 olarak bulunmuş olup D parametreleri içinde en yüksek değere sahip dört parametre olan D60, D70, D80 ve D90 için AUC değerleri sırasıyla 0,862; 0,884; 0,889 ve 0,854 olarak bulunmuştur. Davg ve bu dört parametrenin ayırıcı güçlerinin karşılaştırılması için yapılan analizde ise Davg değeriyle D60 (p=0,648), D70 (p=0,421), D80 (p=0,458) ve D90 (p=0,950) arasında yapılan ROC analizlerinde elde edilen AUC'lerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.



Şekil 6.22. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde Davg ile D60, D70, D80 ve D90 parametrelerinin karşılaştırılması.

Tablo 6.29. Reçine küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,012	0,027	0,648	-0,040	0,064
D70-Davg	0,035	0,043	0,421	-0,050	0,119
D80-Davg	0,039	0,053	0,458	-0,065	0,143
D90-Davg	0,004	0,064	0,95	-0,122	0,130

a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0

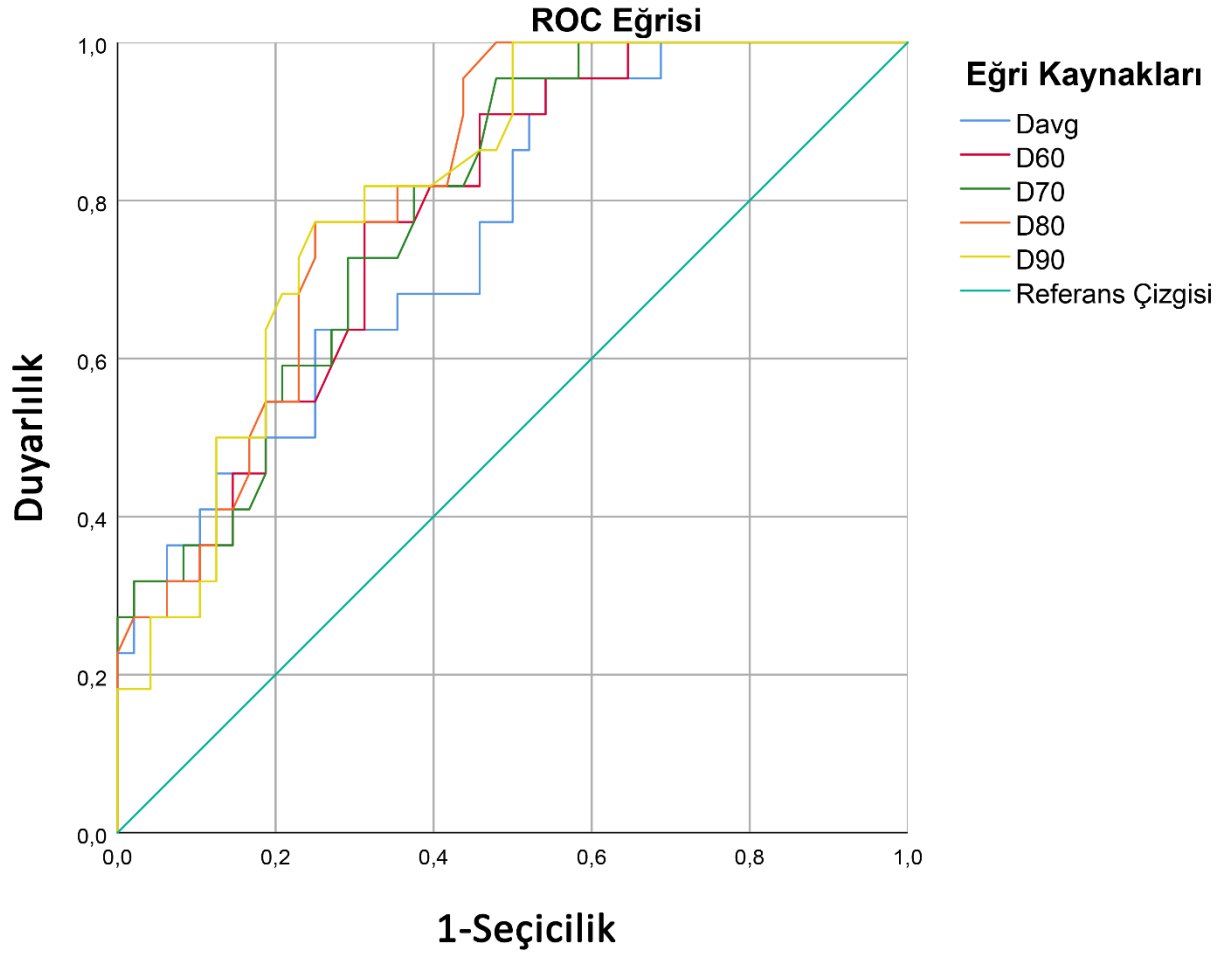
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında

ROC analizi ile tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik Youden's J indeksi ile belirlenen en yüksek performansa sahip ve buna ek olarak yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde D_{avg} için en yüksek performansa sahip eşik değer 0,563 Youden's J indeksine sahip %100 duyarlılık ve %56,25 seçicilik ile tedavi yanıtını öngörme gücüne sahip 38,10 Gy olarak hesaplanmıştır. D_{avg} için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer ise %59,26 duyarlılık, %93,75 seçicilik ile 101,25 Gy olarak belirlenmiştir. D_{avg} ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek performansa ve yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır.

Tablo 6.30. Reçine küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.

	Yüksek Performans Eşik Değerler				Yüksek Seçicilik Eşik Değerleri			
	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
D_{avg}	38,10	%100	%56,25	0,5625	101,25	%59,26	%93,75	0,5301
D10	207,50	%55,56	%93,75	0,4931	207,50	%55,56	%93,75	0,4931
D20	127,00	%68,52	%81,25	0,4977	159,00	%57,41	%87,50	0,4491
D30	113,50	%68,52	%81,25	0,4977	132,00	%55,56	%87,50	0,4306
D40	93,50	%70,37	%81,25	0,5162	110,50	%55,56	%87,50	0,4306
D50	47,50	%90,74	%62,50	0,5324	91,00	%55,56	%87,50	0,4306
D60	71,50	%59,26	%100,00	0,5926	71,50	%59,26	%100,00	0,5926
D70	34,50	%85,19	%75,00	0,6019	61,50	%57,41	%100,00	0,5741
D80	25,00	%81,48	%87,50	0,6898	32,00	%66,67	%93,75	0,6042
D90	18,50	%74,07	%93,75	0,6782	18,50	%74,07	%93,75	0,6782
D95	17,50	%55,56	%100,00	0,5556	17,50	%55,56	%100,00	0,5556
D99	8,50	%53,70	%93,75	0,4745	8,50	%53,70	%93,75	0,4745

Reçine kürelerle tedavi yanıtını öngörmekte dozimetrik değişkenlerin ayırıcı gücüne ek olarak aynı değişkenlerin tam tedavi yanıtını (tedavi sonrası PET görüntüleme ayırt edilebilir aktivite tutulumu olmaması) öngörmekte ayırıcı gücünü belirlemek amacıyla ayrıca ROC analizleri yapılmıştır. Tam tedavi yanıtı (CR) izlenen lezyon sayısı 22 iken tam tedavi yanıtı izlenmeyen lezyon sayısı (PR+SD+PD) ise 48 olarak bulunmuştur.



Şekil 6.23. Reçine kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde Davg ve en yüksek AUC’a sahip D değerleri için ROC analiz eğrileri.

Tam tedavi yanıtını öngörmek için yapılan ROC analizinde Davg için AUC 0,759 ($p=0,001$) olarak bulunmuştur. Ayrıca en yüksek AUC değerine sahip D değerleri D60, D70, D80 ve D90 olup bu değerler için AUC değerleri sırasıyla 0,784 ($p<0,001$), 0,792 ($p<0,001$), 0,814 ($p<0,001$) ve 0,812 ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. D10-99 arasında tüm parametreler için eğrinin altında kalan alan 0,5’ten anlamlı yüksek bulunmuştur. Davg ile D60 ($p=0,167$), D70 ($p=0,263$), D80 ($p=0,176$), ve D90 ($p=0,313$) değerleri için ROC eğrilerinden elde edilen eğri altında kalan alanları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6.31. Reçine küre ile tedavi uygulanan lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde dozimetrik veriler için ROC analiz eğrilerinin altında kalan alan (AUC) analizi.

Reçine Küre Tedavisine Tam Yanıt İçin AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
Davg	0,759	0,065	0,001	0,631	0,886
D10	0,723	0,071	0,003	0,584	0,863
D20	0,746	0,070	0,001	0,609	0,883
D30	0,748	0,069	0,001	0,613	0,883
D40	0,761	0,067	<0,001	0,630	0,892
D50	0,766	0,066	<0,001	0,637	0,895
D60	0,784	0,062	<0,001	0,662	0,905
D70	0,792	0,060	<0,001	0,675	0,910
D80	0,814	0,058	<0,001	0,701	0,928
D90	0,812	0,063	<0,001	0,688	0,935
D95	0,759	0,062	0,001	0,637	0,881
D99	0,737	0,064	0,002	0,612	0,863
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

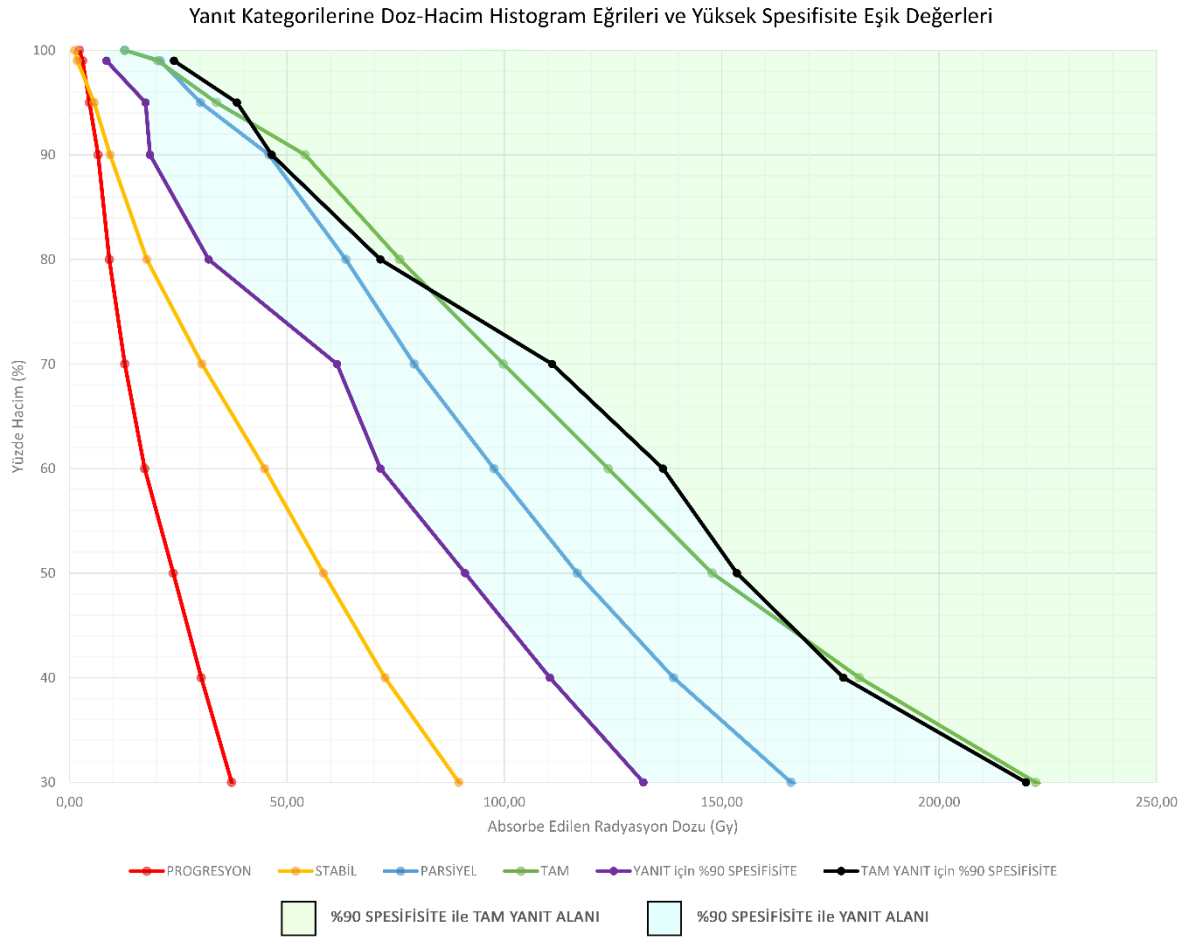
Tablo 6.32. Reçine küre ile tedavi uygulanan eşleşen örneklerde tam tedavi yanıtı ROC eğrileri altında kalan alan farkı analizi.

Test Çiftleri	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
D60-Davg	0,025	0,018	0,167	-0,011	0,061
D70-Davg	0,034	0,030	0,263	-0,025	0,093
D80-Davg	0,056	0,041	0,176	-0,025	0,137
D90-Davg	0,053	0,053	0,313	-0,050	0,156
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

ROC analizi ile tam tedavi yanıtı öngörülmesine yönelik Youden's J indeksi ile belirlenen en yüksek performansa sahip ve buna ek olarak yaklaşık %90 seçiciliğe sahip olacak şekilde yüksek seçicilik eşik değerleri belirlenmiştir. Yapılan analizde Davg için en yüksek performansa sahip eşik değer 0,413 Youden's J indeksine sahip %95,45 duyarlılık ve %45,83 seçicilik ile tedavi yanıtını öngörme gücüne sahip 68,65 Gy olarak hesaplanmıştır. Davg için yüksek seçiciliğe sahip eşik değer ise %40,91 duyarlılık, %89,58 seçicilik ile 169,30 Gy olarak belirlenmiştir. Davg ve diğer D parametreleri için de belirlenen yüksek performansa ve yüksek seçiciliğe sahip değerler tabloda sıralanmıştır.

Tablo 6.33. Reçine küreler ile tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtını öngörmek için ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerler.

	Yüksek Performans Eşik Değerler				Yüksek Seçicilik Eşik Değerleri			
	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi	Değer [Gy]	Duyarlılık	Seçicilik	Youden's J İndeksi
Davg	68,65	95,45%	45,83%	0,4129	169,30	40,91%	89,58%	0,3049
D10	313,50	50,00%	89,58%	0,3958	313,50	50,00%	89,58%	0,3958
D20	246,50	50,00%	89,58%	0,3958	246,50	50,00%	89,58%	0,3958
D30	220,00	45,45%	93,75%	0,3920	220,00	45,45%	93,75%	0,3920
D40	128,50	63,64%	77,08%	0,4072	178,00	45,45%	89,58%	0,3504
D50	107,50	59,09%	79,17%	0,3826	153,50	45,45%	89,58%	0,3504
D60	71,50	77,27%	68,75%	0,4602	136,50	36,36%	89,58%	0,2595
D70	43,00	95,45%	52,08%	0,4754	111,00	36,36%	89,58%	0,2595
D80	49,50	77,27%	75,00%	0,5227	71,50	40,91%	87,50%	0,2841
D90	30,50	77,27%	75,00%	0,5227	46,50	50,00%	87,50%	0,3750
D95	8,00	95,45%	54,17%	0,4962	38,50	36,36%	87,50%	0,2386
D99	2,50	90,91%	50,00%	0,4091	24,00	36,36%	87,50%	0,2386



Şekil 6.24. Reçine küreler ile tedavi uygulanan lezyonların yanıt kategorilerine göre ortalama doz-hacim histogramları ve yüksek seçicilik eşik değerleri.

6.3. ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ile ^{90}Y PET/MR Görüntülerinin Karşılaştırılması

Hastalara tedavi öncesinde ^{99m}Tc -MAA ile uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ve SPECT/BT görüntüleri ^{90}Y PET/MR görüntüleri ile korelatif olarak değerlendirilmiş ve MR görüntüleri ile füzyon görüntüleri oluşturulmuştur. Ardından her bir hastanın SPECT/BT ve PET/MR görüntüleri karşılaştırılmış ve perfüze olan hacimler arasında %10'dan fazla farklılık saptanırsa farklılığın sebebi araştırılmış ve kateter pozisyonları gibi veriler araştırılarak not edilmiştir.

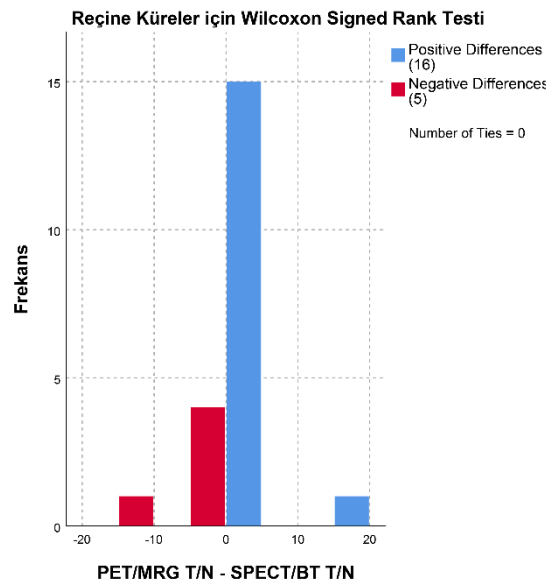
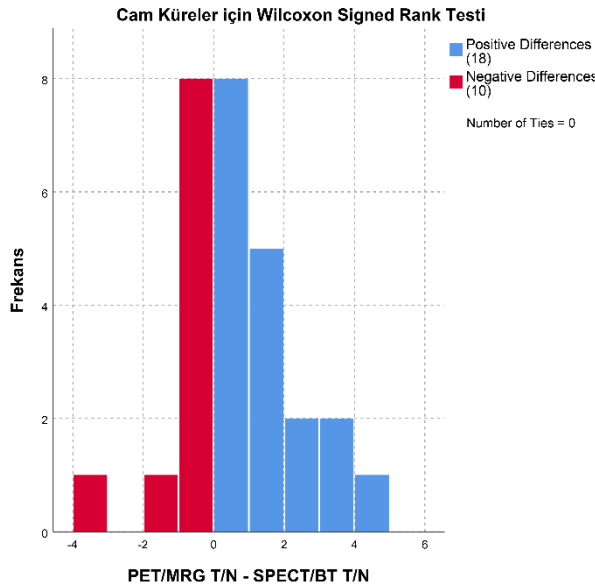
Yapılan analizde 94 tedaviye ait tedavi öncesi ve sonrası veriler değerlendirildiğinde 50 (%53) tedavi için tedavi öncesi SPECT/BT ve PET/MR görüntülerinde perfüze hacim benzer olarak bulunmuş ve analize dahil edilmiştir. Analize dahil edilemeyen tedavilerin ise dahil edilememe sebepleri 19 (%20) hastada daha selektif enjeksiyon yapılması, 12 (%13) hastada daha fazla tümör hacmine tedavi ulaştırmak amacıyla tedavi sırasında ek enjeksiyonlar yapılması, 7 (%7) hastada tedavi öncesi SPECT/BT görüntülerine ulaşamaması ve 6 (%6) hastada daha fazla tümör hacmine tedavi ulaştırmak amacıyla tedavi öncesine kıyasla daha geniş bir karaciğer hacmine enjeksiyon yapılması olarak tespit edilmiştir. Hasta seçimi sonrasında cam küreler için 29 tedavi, reçine küreler için 21 tedavi verileri analize dahil edilmiştir.

Cam küreler ile uygulanan tedavilerde ^{90}Y PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozlarının ortanca değeri 204,85 Gy (52,5-636,7) iken ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ile öngörülen değerlerin ortancası ise 209,40 Gy (76,2-705,5) olarak hesaplanmıştır. Reçine kürelerde ise aynı değerler PET/MRG için 112,70 Gy (56,2-314,1) iken SPECT/BT için 102,00 Gy (39,4-508,9) olarak hesaplanmıştır. Perfüze normal karaciğer dokusu dozları içinse cam küreler için PET/MRG ve SPECT/BT ile hesaplanan ortanca doz değerleri 90,20 Gy (49,4-202,7) ve 96,95 Gy (43,6-197,8) iken aynı değerler reçine küreler için 35,40 Gy (4,6-57,1) ve 37,70 Gy (12,6-70,2) olarak bulunmuştur. Diğer değerler ve hesaplanan tümör/normal (T/N) değerleri ise tabloda sunulmuştur (**Tablo 6.34**). Cam küreler için her iki tetkik ile hesaplanan doz değerlerinin arasında yapılan eşleştirilmiş örneklerde yapılan Wilcoxon testinde ortalama tümör dozu ($p=0,084$), perfüze normal doku dozu ($p=0,106$) ve normal doku dozu ($p=0,116$) için her iki tetkik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak T/N değeri için cam kürelerde her iki yöntemle hesaplanan değerler arasındaki farklılık için yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$). Reçine küreler için yapılan eşleştirilmiş örneklerde yapılan Wilcoxon testlerinde ise SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozu ($p=0,068$), perfüze normal doku dozu ($p=0,106$), normal doku

dozu ($p=0,052$) ve T/N değeri ($p=0,073$) için istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6.34. Reçine ve cam küre tedavilerinde tümör ve normal karaciğer kompartmanları için SPECT/BT ve PET/MR görüntülerinden elde edilen ortalama ve ortanca doz verileri.

Tedavi Ajanı	Görüntüleme	Ortalama Tümör Dozu [Gy]		Perfüze Normal Karaciğer Dozu		Normal Karaciğer Dozu		Tümör/Normal	
		Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (IQR)
Cam Küre	^{90}Y PET/MRG	247,21 $\pm$ 144,4	204,85 (193,4)	95,98 $\pm$ 35,5	90,20 (33,1)	53,40 $\pm$ 21,2	55,05 (32,3)	3,08 $\pm$ 2,51	2,28 (2,7)
	$^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT/BT	226,18 $\pm$ 130,7	209,40 (121,2)	99,77 $\pm$ 34,1	96,95 (32,5)	54,73 $\pm$ 21,4	53,50 (33,9)	2,39 $\pm$ 1,42	1,97 (1,1)
Reçine Küre	^{90}Y PET/MRG	136,44 $\pm$ 73,1	112,70 (85,5)	34,55 $\pm$ 12,4	35,40 (10,7)	21,75 $\pm$ 9,4	21,20 (11,7)	4,88 $\pm$ 4,6	3,64 (2,4)
	$^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT/BT	123,65 $\pm$ 98,5	102,00 (60,4)	36,60 $\pm$ 13,3	37,70 (14,8)	23,10 $\pm$ 9,3	20,70 (14,1)	3,97 $\pm$ 4,12	2,95 (1,4)

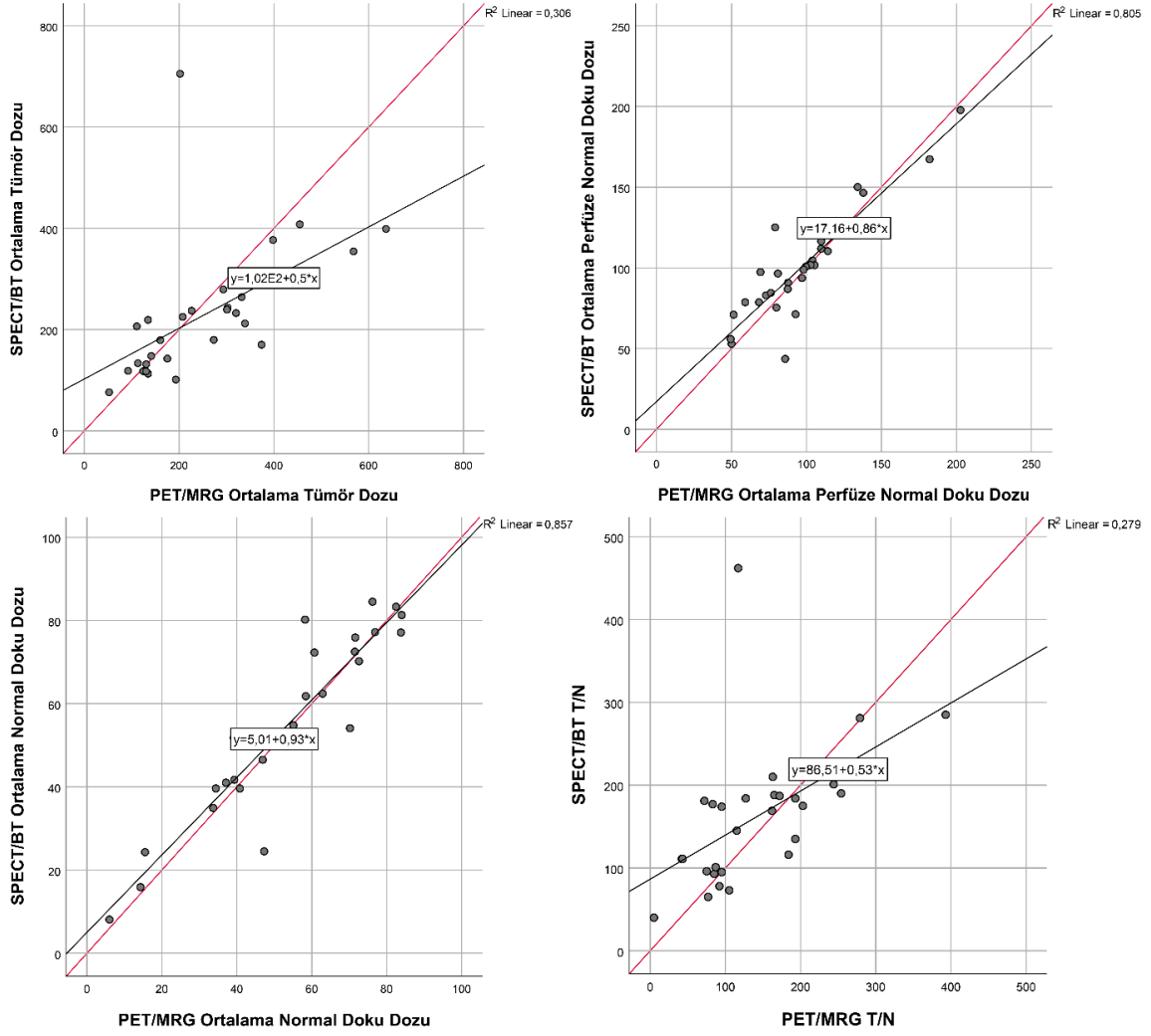


Şekil 6.25. Cam ve reçine mikroküreler için SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan T/N değerleri arasındaki farklılık için yapılan Wilcoxon-Signed Rank Testi

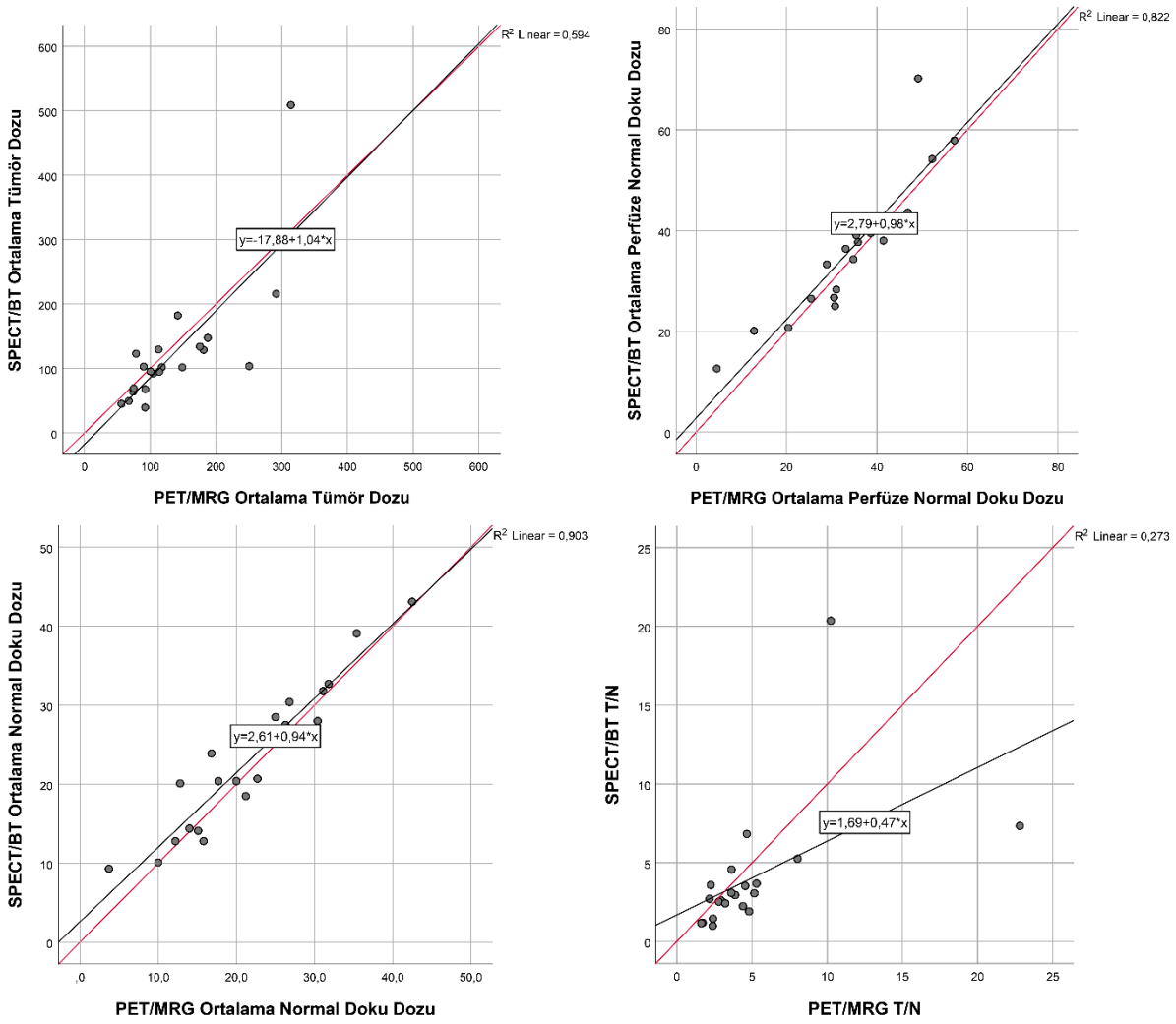
Tedavi öncesi SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan dozimetrik değişkenler arasında uyumluluğun araştırılması için mutlak uyumluluk ile iki yönlü karma etkili model seçilerek sınıf içi korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Yapılan bu analizde perfüze tümör dozları için SPECT/BT ve PET/MRG arasında tek ölçüm sınıf içi korelasyon katsayısı değerleri (ICC) cam küreler için 0,553 ($p=0,001$), reçine küreler içinse 0,739 ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Perfüze normal karaciğer dokusu içinse SPECT/BT ve PET/MRG arasında ICC değerleri cam küreler için 0,894 ($p<0,001$) ve reçine küreler içinse 0,897 ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. Tüm karaciğer normal dokusu içinse SPECT/BT ve PET/MRG arasında ICC değerleri cam küreler için 0,926 ($p<0,001$) ve reçine küreler içinse 0,943 ($p<0,001$) olarak hesaplanmıştır. T/N değerlerinde ise cam küreler için 0,640 ($p<0,001$) reçine küreler içinse 0,520 ($p=0,007$) olarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler tablo halinde özetlenmiştir (**Tablo 6.35**). Ayrıca dozimetrik verilerin arasındaki korelasyonların ortaya daha iyi konulması ve görselleştirilmesi için saçılım grafikleri ve lineer regresyon analizleri sunulmuştur (**Şekil 6.26**, **Şekil 6.27**).

Tablo 6.35. SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama dozimetrik veriler arasındaki sınıf içi korelasyon değerleri.

	Cam Küreler İçin Sınıf İçi Korelasyon Değerleri	Reçine Küreler İçin Sınıf İçi Korelasyon Değerleri
Değişken	Tek Ölçümler	Tek Ölçümler
Ortalama Tümör Dozu	0,553 ($p=0,001$)	0,739 ($p<0,001$)
Perfüze Normal Doku Dozu	0,894 ($p<0,001$)	0,897 ($p<0,001$)
Tüm Karaciğer Normal Doku Dozu	0,926 ($p<0,001$)	0,943 ($p<0,001$)
T/N	0,640 ($p<0,001$)	0,520 ($p=0,007$)



Şekil 6.26. Cam küreler için SPECT/CT ve PET/MRG ile hesaplanan dozimetrik parametrelerin saçılım grafikleri ve doğrusal regresyon eğrileri.



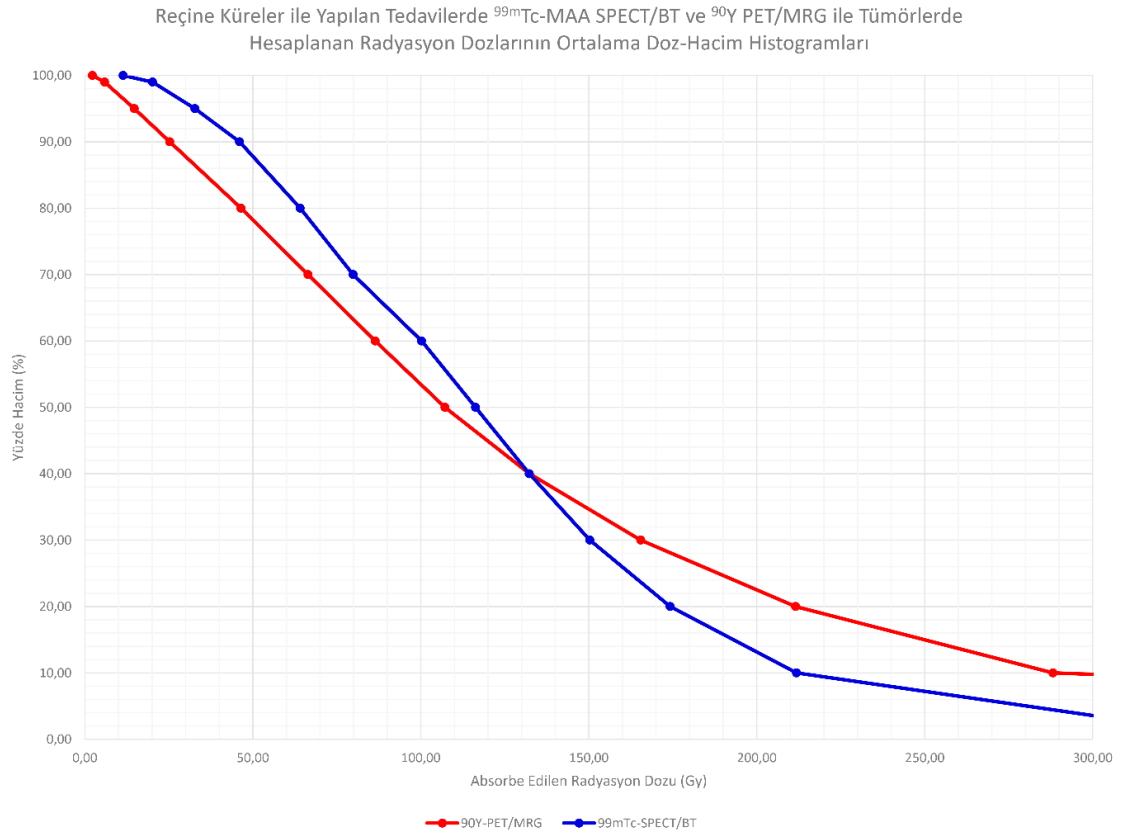
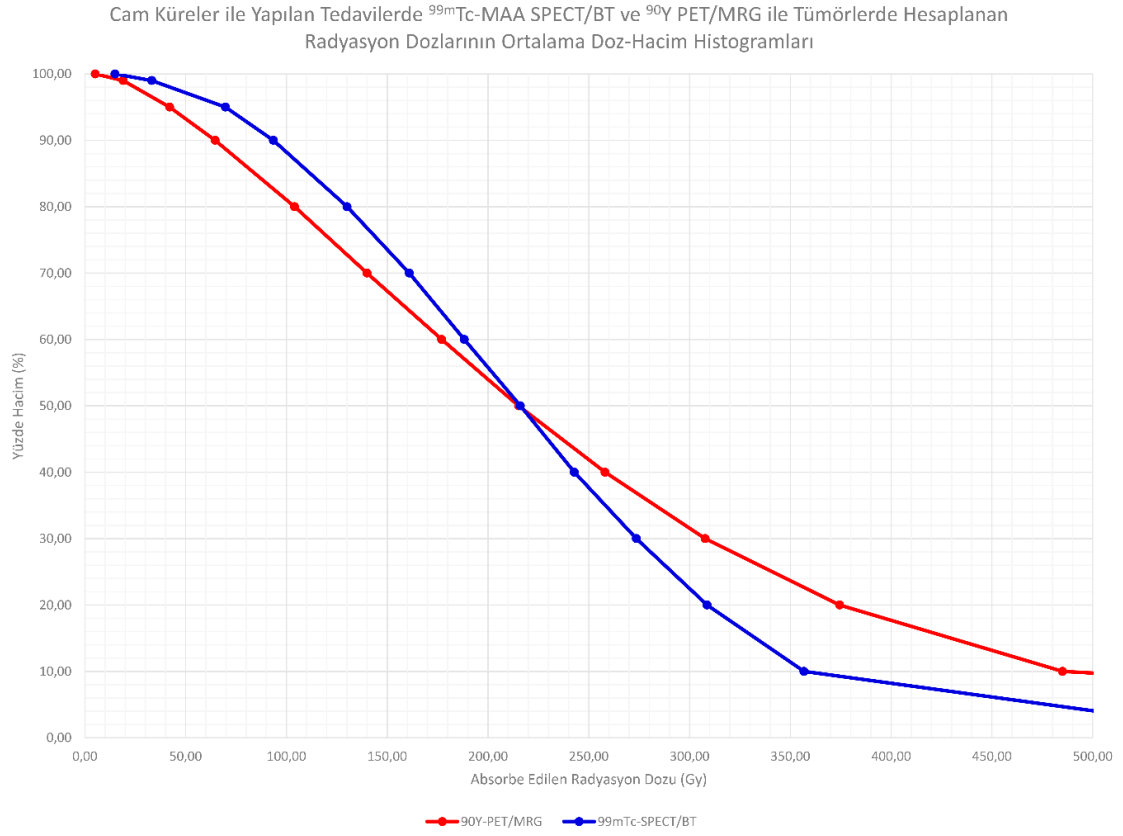
Şekil 6.27. Reçine küreler için SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan dozimetrik parametrelerin saçılım grafikleri ve doğrusal regresyon eğrileri.

Tedavi öncesi SPECT/BT görüntüleri ile tedavi sonrasında PET/MRG görüntüleri ile yapılan dozimetrikler arasında ayrıca her iki yöntem için ortalama doz değerlerine ek olarak tümörlerde absorbe edilen dozlar için doz-hacim histogram eğrileri elde edilmiş ve bu değerler arasındaki korelasyon da araştırılmıştır. D10-99 arasında değerler için sınıf içi korelasyon katsayıları hesaplanmış olup cam küreler ve reçine küreler için tablo halinde verilmiştir (**Tablo 6.36**). Ayrıca her iki yöntemle de yapılan doz-hacim histogramları da grafik olarak eklenmiştir (**Şekil 6.28**). Cam kürelerde düşük, orta ve yüksek D değerlerini temsil edecek şekilde SPECT/BT ve PET/MRG ile elde edilen D10, D50 ve D90 değerlerinin ortancaları sırasıyla 280 Gy (151-950) ve 367,50 Gy (156-1493); 214 Gy (66-580) ve 173 Gy (19-542); 85 Gy (19-309) ve 45 Gy (1-212) olarak bulunmuştur. Bu değerlerin arasındaki farklılıklar ise eşleştirilmiş örneklerde Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. D10 ($p = 0,001$) ve D90 ($p = 0,001$) için her iki yöntemle hesaplanan değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmakla birlikte D50 değeri için anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0,724$). Reçine küreler için SPECT/BT ve

PET/MRG ile elde edilen D10, D50 ve D90 değerlerinin ortancaları sırasıyla 187 Gy (86-858) ve 240 Gy (118-890); 100 Gy (36-476) ve 84 Gy (38-240); 31 Gy (0-228) ve 20 Gy (5-88) olarak bulunmuştur. Aynı analiz reçine küreler için de yapılmış ve benzer şekilde D10 ($p=0,012$) ve D90 ($p=0,009$) değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken D50 ($p=0,852$) değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Her iki küre türü için de SPECT/BT ile D10 değerleri PET/MRG'ye kıyasla daha düşük olarak hesaplanmakta iken D90 değerleri ise PET/MRG'de SPECT/BT'ye kıyasla daha düşük olarak hesaplanmaktadır.

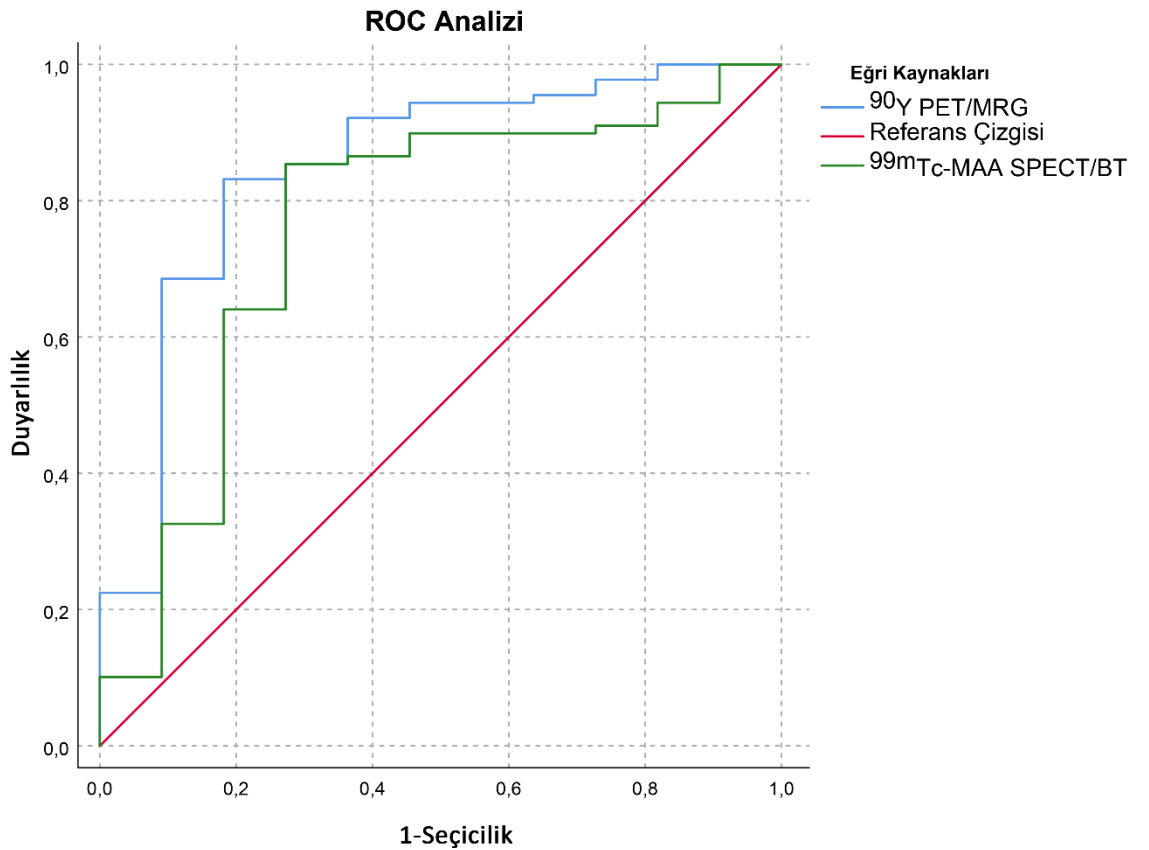
Tablo 6.36. SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan doz-hacim histogramlarından elde edilen tümör dozu verileri arasındaki sınıf içi korelasyon değerleri.

	Cam Küreler İçin Sınıf İçi Korelasyon Değerleri	Reçine Küreler İçin Sınıf İçi Korelasyon Değerleri
Değişken	Tek Ölçümler	Tek Ölçümler
D10	0,514 ($p=0,001$)	0,695 ($p<0,001$)
D20	0,619 ($p<0,001$)	0,756 ($p<0,001$)
D30	0,644 ($p<0,001$)	0,721 ($p<0,001$)
D40	0,644 ($p<0,001$)	0,648 ($p=0,001$)
D50	0,632 ($p<0,001$)	0,575 ($p=0,001$)
D60	0,553 ($p<0,001$)	0,548 ($p=0,004$)
D70	0,589 ($p=0,002$)	0,581 ($p=0,002$)
D80	0,521 ($p=0,003$)	0,593 ($p=0,001$)
D90	0,474 ($p=0,002$)	0,526 ($p=0,002$)
D95	0,449 ($p=0,002$)	0,467 ($p=0,007$)
D99	0,695 ($p<0,001$)	0,237 ($p=0,113$)



Şekil 6.28. Cam ve reçine kürelerle yapılan tedavilerde tümörlerin absorbe ettiği radyasyon için tedavi öncesi SPECT/BT ve tedavi sonrası PET/MRG ile elde edilen doz-hacim histogramları.

Cam küreler ile tedavi uygulanan ve ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT görüntüleri ile ^{90}Y PET/MRG görüntüleri arasında belirgin farklılık saptanmayan 28 tedavi için lezyon temelli analiz uygulanmış ve her bir lezyon için Delta-TLG değerlerine göre yanıt kategorileri belirlenmiştir. Tedavilerden iki tanesinde tedavi öncesi PET görüntülemeye segmente edilebilecek ^{18}F -FDG veya ^{68}Ga -DOTATATE aviditesi gösteren lezyon saptanmaması nedeniyle lezyon temelli karşılaştırma için 26 tedaviye ait 100 ayrı lezyon dahil edilmiştir. Lezyon tedavi yanıtı izlenen (CR+PR) ve izlenmeyen (SD+PD) gruplara bölündüğünde sırasıyla 89 ve 11 lezyon gruplandırılmıştır. Tam tedavi yanıtı izlenen (CR) ve izlenmeyen (PR+SD+PD) olarak gruplandırıldığında ise 56 ve 44 lezyon şeklinde bölünmüştür. SPECT/BT ve PET/MRG kullanılarak hesaplanan Davg değerleri ile tedavi yanıtını ve tam tedavi yanıtını öngörmeye her iki tetkikten elde edilen değerlerin ayırıcı güçlerinin tespiti için hastalar göre kümelendirilmiş ROC analizleri yapılmıştır.



Şekil 6.29. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozlarının ROC analiz eğrileri.

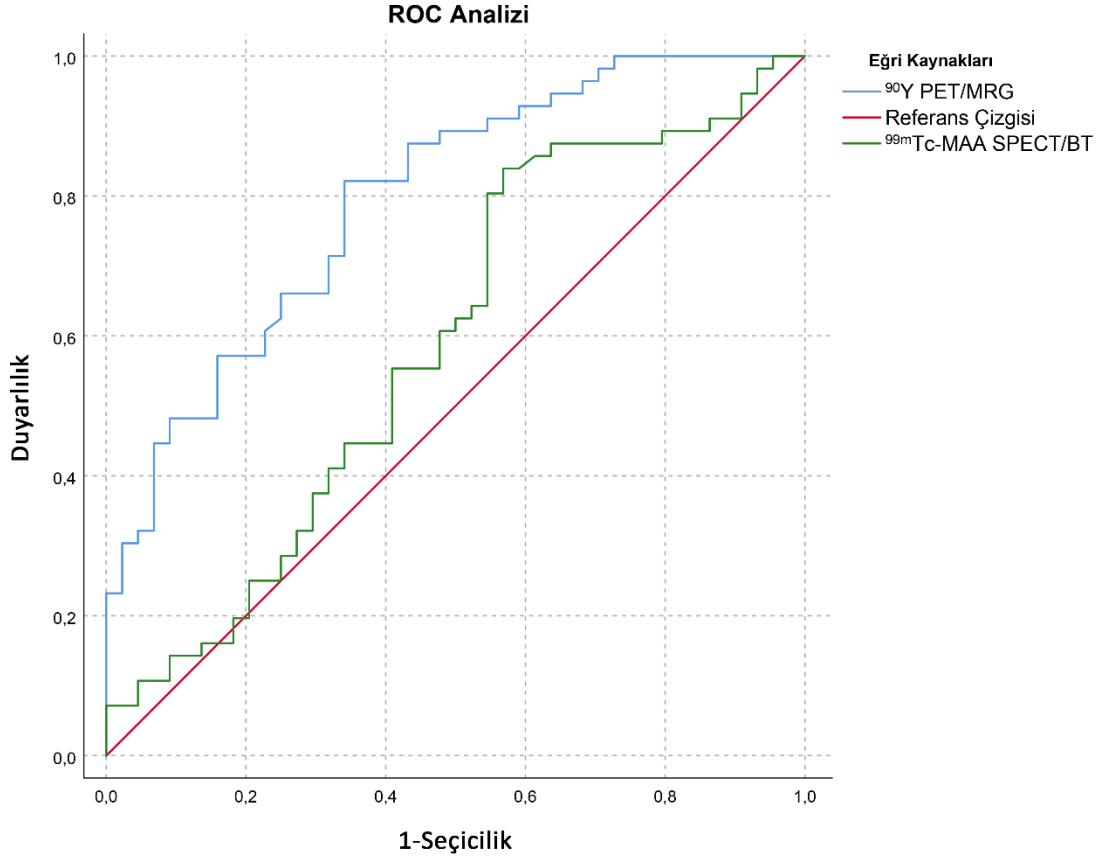
Tablo 6.37. Tedaviye yanıt için SPECT/BT ve PET/MRG için AUC analizi

Tedavi Yanıtında SPECT/BT ve PET/MRG için AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
⁹⁰ Y PET/MRG	0,849	0,073	<0,001	0,706	0,992
^{99m} Tc-MAA SPECT/BT	0,758	0,091	0,004	0,580	0,936
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tablo 6.38. Tedavi yanıtı öngörüsünde SPECT/BT ve PET/MRG ile AUC arasındaki fark ve analizi.

Test Çifti	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
⁹⁰ Y PET/MRG - ^{99m} TcMAA SPECT/BT	0,091	0,036	0,011	0,021	0,161
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

Yapılan analizde tedavi yanıtı öngörüsünde hem PET/MRG hem de SPECT/BT için eğrinin altında kalan alanda istatistiksel anlamlı olarak 0,5'ten büyük olarak bulunmuştur. PET/MRG için AUC 0,849 ($p<0,001$), SPECT/BT için ise 0,758 ($p=0,004$) olarak hesaplanmıştır. Her iki metodun eğrinin altında kalanları arasındaki fark ise 0,091 olarak bulunmuş olup iki alan arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,011$) tespit edilmiştir.



Şekil 6.30. Cam kürelerle tedavi edilen lezyonlarda tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde SPECT/BT ve PET/MRG ile hesaplanan ortalama tümör dozlarının ROC analiz eğrileri.

Tablo 6.39. Tedaviye tam yanıt için SPECT/BT ve PET/MRG için AUC analizi

Tam Tedavi Yanıtında SPECT/BT ve PET/MRG için AUC Analizi					
Değişken	Alan	Std. Hata ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
⁹⁰ Y PET/MRG	0,795	0,070	<0,001	0,658	0,932
^{99m} Tc-MAA SPECT/BT	0,587	0,076	0,141	0,438	0,736
a. Non-parametrik varsayım					
b. Null hipotezi: gerçek alan = 0.5					

Tablo 6.40. Tam tedavi yanıtı öngörüsünde SPECT/BT ve PET/MRG ile AUC arasındaki fark ve analizi.

Test Çifti	AUC Farkı	Standart Hata ^b	Sig. ^a	Asymptotic 95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
⁹⁰ Y PET/MRG - ^{99m} TcMAA SPECT/BT	0,209	0,061	<0,001	0,089	0,328
a. Null hipotez: alanlar arası gerçek fark = 0					
b. Non-parametrik dağılım varsayımı altında					

Tam tedavi yanıtının öngörülmesi için yapılan ROC analizinde PET/MRG için AUC 0,795 olarak hesaplanmış olup 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p<0,001$) bulunmuştur. SPECT/BT için hesaplanan AUC değeri ise 0,587 olarak bulunmuş olup 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,141$) saptanmamıştır. Ayrıca PET/MRG ve SPECT/BT eğrileri altındaki alanların farkları 0,209 olarak hesaplanmış ve 0'dan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) yüksek bulunmuştur.

6.4. Advers Etkiler, Ek Bulgular, Hepatotoksisite ve İlişkili Parametreler

Hastalara tedavi öncesi ^{99m}Tc -MAA hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile yapılan değerlendirilmende 97 ayrı tedavi içerisinde hepatopulmoner şant oranı 70 tedavide %10'dan düşük olarak izlenmekteyken 25 tedavide %10-20 arasında ve 2 tedavide ise %20 olarak hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalarda tedavi başına 56 tedavide 10 Gy'den düşük akciğer radyasyon dozu bulunmuş olmakla birlikte 36 tedavide 10-20 Gy arasında, 3 tedavide 20-30 Gy arasında ve 2 tedavide 30 Gy ve üstünde radyasyon dozları hesaplanmıştır. Tedavi başına uygulanan en yüksek akciğer radyasyon dozu ise 35 Gy olarak bulunmuştur. Kümülatif olarak hesaplandığında ise 43 tedavide 10 Gy'in altında, 40 tedavide 10-20 Gy'in arasında, 8 tedavide 20-30 Gy arasında ve 6 tedavide ise 30-50 Gy arasında akciğer radyasyon dozları hesaplanmıştır. Maksimum uygulanan kümülatif akciğer dozu ise 49,80 Gy olarak tespit edilmiştir. Takipleri boyunca hiçbir hastada semptomatik radyasyon pnömonisi saptanmamış olup yalnızca cam küreler ile tedavi edilen pankreas kökenli NET tanılı 74 yaşında erkek hastaya 3,50 GBq doz uygulaması ile 35 Gy akciğer radyasyon dozu hesaplanmış ve takipte 6. ay BT görüntülemesinde her iki akciğerde perihiler alanlarda düzensiz konsolidasyon alanları tespit edilmiştir. Herhangi bir semptomu olmayan hastada tanımlı bulgular 6 ay sonraki BT görüntülemesinde ise gerilemiştir. Hasta tedavi sonrasındaki 15. aydaki son kontrolünde halen hayattadır.

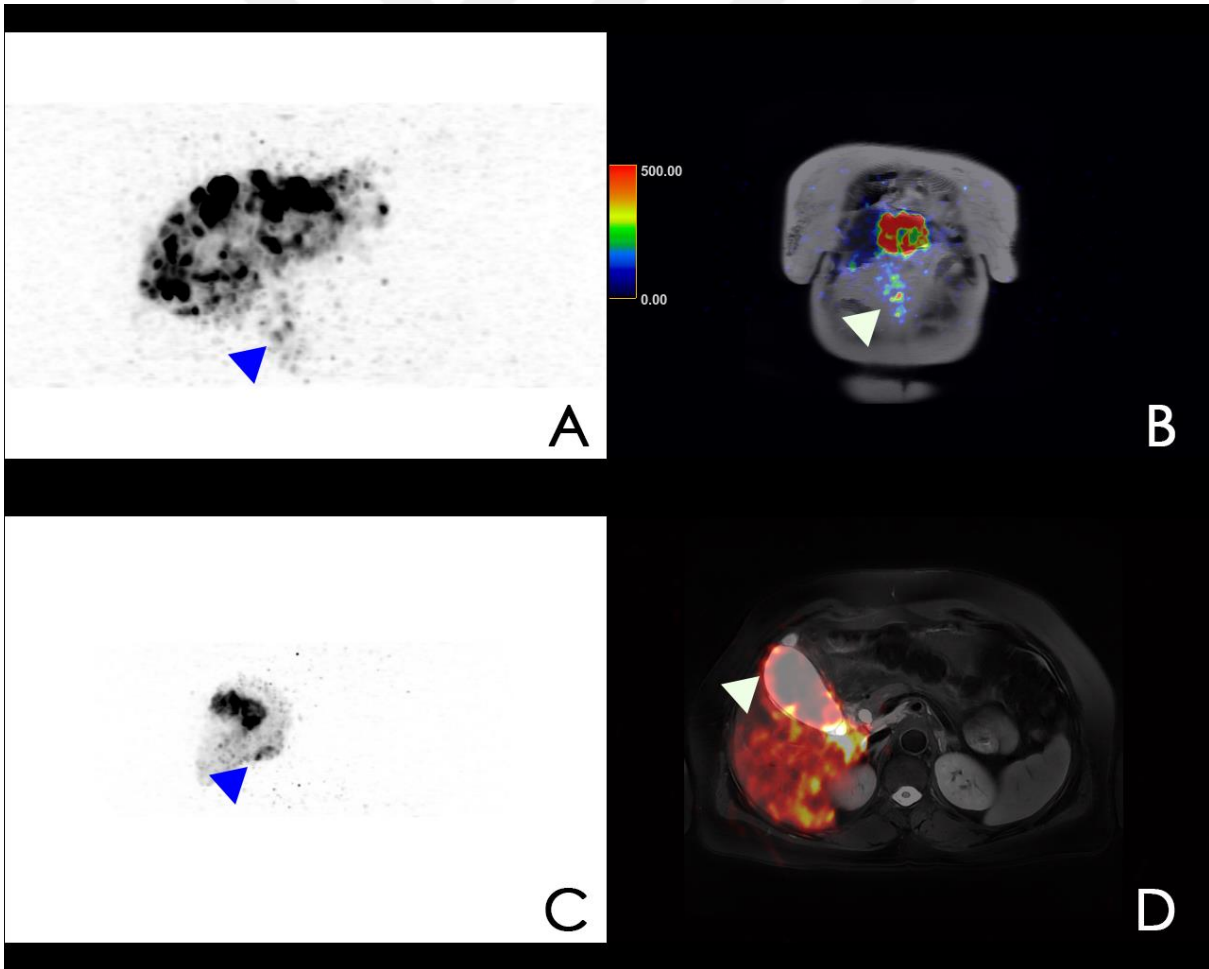
Tablo 6.41. Hastaların hepatopulmoner şant oranları ve akciğer radyasyon dozları.

Özellikler	Alt Grup	Sayı (Yüzde)
Hepatopulmoner Şant Oranı	<%10	70 (%72)
	≥%10 - <%20	25 (%26)
	≥%20	2 (%2)
Akciğer Radyasyon Dozu	<10 Gy	56 (%59)
	≥10 - <20 Gy	36 (%38)
	≥20 - <30 Gy	3 (%3)
	≥ 30 Gy	2 (%2)
Kümülatif Akciğer Radyasyon Dozu	<10 Gy	43 (%44)
	≥10 - <20 Gy	40 (%41)
	≥20 - <30 Gy	8 (%8)
	≥ 30 Gy	6 (%6)

Hepatopulmoner şantın dışında toplamda 10 hastada tedavi sonrası ^{90}Y PET/MR görüntülemelerde ekstrahepatik mikro kürelerin varlığı gözlenmiştir. Görüntülemelerde 8 tedavide safra kesesinde 1 tedavide abdomen ön duvarında karın içi yağ dokuda ve 1 tedavide ise mide antrumunda aktivite varlığı izlenmiştir.

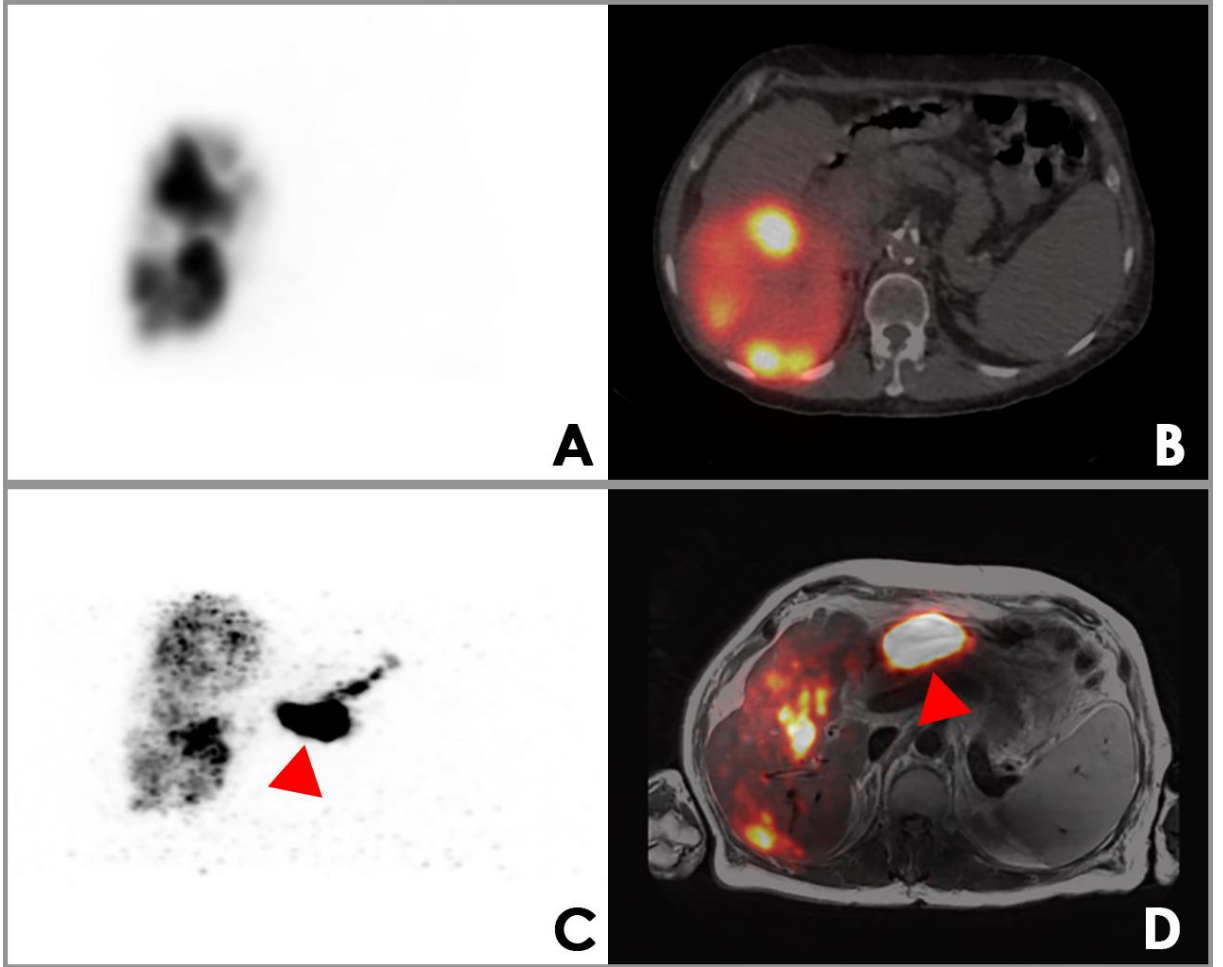
Safra kesesinde tutulum izlenen hastalarda safra kesesinin absorbe ettiği ortalama radyasyon dozu 87,95 Gy (24,3-294,8) olarak izlenmiş olup 7 hastada yalnızca radyolojik görüntülemelerde izlenen asemptomatik radyasyon kolesistiti gözlenmiştir. Bir hastada ise kronik radyasyon kolesistiti nedeniyle sağ üst kadranda kronik ağrı şikâyeti gelişmiş ve tedavi sonrası 1. yıl takibinde hastanın şikayetleri gerilemiştir.

Yalnızca bir hastada karın ön duvarında patent falsiform arter trasesi boyunca düşük düzeyde aktivite tutulumu izlenmiş ve falsiform arter çevresindeki yağ dokunun maruz kaldığı radyasyon dozu ise 45,8 cm³'lük bir hacimde ortalama 5 Gy olarak hesaplanmıştır. Hastada herhangi bir semptom veya takibinde radyolojik olarak yağ nekrozu bulgusu gelişmemiştir.



Şekil 6.31. Karın ön duvarında (A, B) ve safra kesesinde (C, D) ^{90}Y PET/MR görüntülemelerde aktivite tutulumları tespit edilen hasta görüntüleri

Bir hastada ise mide antrumunda ^{90}Y PET/MR görüntülemeye daha önce yapılmış $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT görüntülerinde izlenmeyen yoğun aktivite tutulumu saptanmıştır. Mide antrumunun maruz kaldığı ortalama radyasyon dozu yaklaşık 800 Gy olarak hesaplanmış olup hastaya tedavi sonrasında klinisyeni ile birlikte akut ülser profilaksisi başlanmıştır. Takipte tedavi sonrası 2. ayda hastada antral ülser gelişmiş olup hastanın tedavi sonrasında 1 yıl içerisinde ülser alanı ve semptomları zamanla gerilemiştir. Takip boyunca akut hemoraji veya perforasyon gibi hayatı tehdit edici ciddi yan etki izlenmemiştir. Hasta tedaviden 2 yıl sonra ise primer hastalığın progresyonu nedeniyle kaybedilmiştir.



Şekil 6.32. Tedavi öncesinde herhangi bir ekstrahepatik tutulum izlenmeyen ancak tedavi sonrasında mide antrumunda yoğun aktivite tutulumu saptanan hastaya ait $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT (A, B) ve ^{90}Y PET/MR (C, D) görüntüleri.

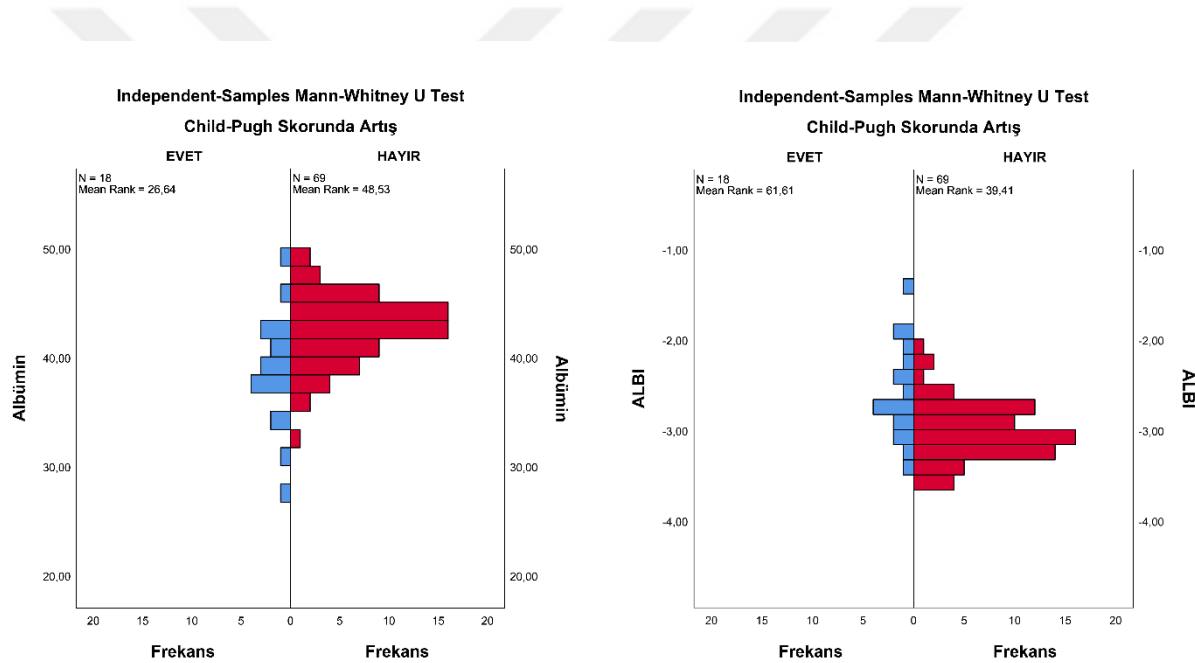
Tedavi uygulanan hastalar içerisinde toplam 87 hastanın tedavi sonrasında en az 3 aylık hepatotoksisiteye ilişkin karaciğer fonksiyon testleri ve klinik muayene bulgularına ulaşılabilmektedir. Tedavi öncesi değerlendirme sırasında ise 76 (%87) hastanın Child-Pugh skoru A5, 6 (%7) hastanın A6, 4 (%5) hastanın B7 ve 1 (%1) hastanın ise B8 olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesinde 71 (%82) hastanın ALBI skoru Grade 1 sınıfında iken 16 (%18) hastanın ALBI skoru ise Grade 2 olarak gözlenmiştir. Tedavi sonrası takipte ise 64 (%73) hastanın Child-Pugh skoru A5, 11 (%13) hastanın A6, 4 (%5) hastanın B7, 2 (%2) hastanın B8, 3 (%3) hastanın B9 ve 3 (%3) hastanın ise Child-Pugh C olarak tespit edilmiştir. Tedavi sonrasında 50 (%57) hasta ALBI Grade 1, 32 (%36) hasta ALBI Grade 2 ve 5 (%6) hasta ALBI Grade 3 olarak gözlenmiştir.

Toplamda 18 hastanın Child-Pugh skorunda bazal skora göre artış izlenmekle birlikte 7 hastada herhangi bir ciddi toksisite bulgusu izlenmeksizin skorları A5'ten A6'ya yükselmiştir. 6 hasta ise Child-Pugh A5-6 kategorisinden Child-Pugh B kategorisine yükselmiştir. 3 hasta ise Child-Pugh A-B kategorisinden Child-Pugh C kategorisine yükselmiştir. İki hastanın ise bazal skoru B7 iken tedavi sonrasında B8 ve B9 olarak gözlenmiştir. Hepatik disfonksiyon (Tedavi sonrası skorda artış ve Child-Pugh Skoru B ve C) izlenen 11 hastanın 3'ünde tedavi sonrasında karaciğerde mevcut lezyonlarda belirgin progresyon saptanmış ve skorda artış tedaviye bağlı olarak değerlendirilmemiştir. Sekiz hasta içerisinde altı hastada ise ciddi hiperbilirubinemi (>2 mg/dL) ve hipoalbuminemi (<35 g/L) izlenmiştir. Altı hastanın üçünde kronik karaciğer parankim hastalığı (iki hastada HBV, bir hastada primer biliyer siroz) mevcut olup üç hastada ise tekrarlayan TARE öyküsü bulunmaktadır. Altı hasta içerisinde bir hasta özofagus varis kanamasına bağlı olarak ve bir hasta ise sepsise ikincil yaşamını yitirmiş olup diğer dört hastanın mortalite durumlarına ve sebeplerine ulaşılammıştır.

Hastalar Child-Pugh skorunda bazal skora göre artış izlenmesi durumuna göre iki gruba ayrılmıştır. Skor artışı izlenmeyen grubun bazal ALBI skorlarının ortancası -3,06 (-3,64; -2,07) olarak hesaplanmışken skor artışı izlenen grubun ise -2,74 (-3,41; -1,40) olarak hesaplanmıştır. Diğer parametrelerle birlikte ALBI skorlarının karşılaştırılması tabloda verilmiştir. Her iki grup arasında tedavi öncesi bilirubin, albumin, ALBI skorları, karaciğerde tümör hacmi yüzdesi ve tedavi sırasında perfüze olan karaciğer yüzdesi parametreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış olup her iki grup arasında tedavi öncesi albumin ($p=0,001$), ALBI skoru ($p=0,001$) ve karaciğer tümör yüzdesi ($p=0,005$) parametrelerinin dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup bilirubin ($p=0,104$) ve perfüze karaciğer hacmi yüzdesi ($p=0,244$) parametrelerinin dağılımında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 6.42. Tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastaların bazı parametrelerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Child-Pugh Skorunda Artış	
	VAR	YOK
Ortanca Serum Bilirubin (min-maks) (mg/dL)	0,63 (0,22-1,93)	0,47 (0,14-3,52)
Ortanca Serum Albümin (min-maks) (g/L)	38,95 (27,4-48,7)	42,50 (32,5-49,1)
Ortanca ALBI (min-maks)	-2,74 (-3,41; -1,40)	-3,06 (-3,64; -2,07)
Karaciğerde Tümör Yüzdesi (min-maks) (%)	%14,25 (%2,08-%45,75)	%8,00 (%1,01-%49,01)
Perfüze Karaciğer Yüzdesi (min-maks) (%)	%73,71 (%35,41-%100)	%66,05 (%12,99-%100)



Şekil 6.33. Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen gruplarda albümin ve ALBI skorlarının dağılımı

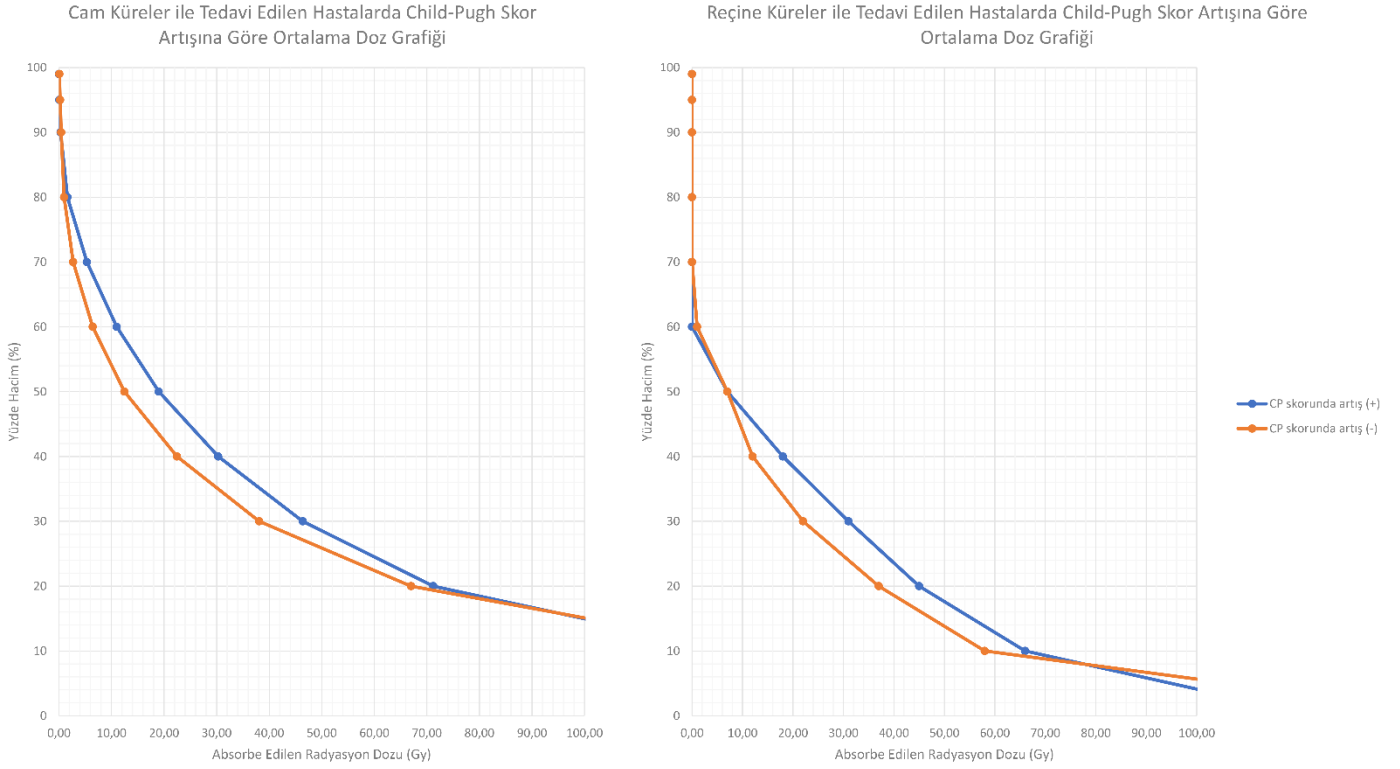
Tedavi sonrasında hepatotoksisiteyle ilişkili olabilecek dozimetrik faktörler için cam ve reçine kürelerde literatürde öngörülen farklı doz-toksisite ilişkileri nedeniyle iki grup ayrı şekilde analiz edilmiştir.

Cam kürelerle tedavi edilen hastalarda 13 tedavide Child-Pugh skorunda artış izlenirken 40 tedavide bir değişim saptanmamıştır. Reçine kürelerle tedavi edilen hastalarda ise 5 tedavi sonrasında skorda artış izlenirken 29 tedavi sonrasında herhangi bir değişim saptanmamıştır.

Cam küreler için skor artışı izlenen hastaların ortanca normal karaciğer dozu 55,10 Gy (7,70-98,50) olarak saptanmışken artış izlenmeyen hastalarda ise 45,80 Gy (6-83,80) olarak hesaplanmıştır. Reçine kürelerde ise skor artışı izlenen hastaların ortanca normal karaciğer dozu 22,70 Gy (9,30-34,10) olarak saptanmışken artış izlenmeyen hastalarda ise 20,40 Gy (10-42,5) olarak hesaplanmıştır. Cam küreler için hesaplanan normal doku dozları normal dokuya ilişkin diğer V parametreleri birlikte tabloda ve grafikte sunulmuştur.

Tablo 6.43. Cam küreler ile tedavi edilen hastalarda Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastalarda ortanca dozimetrik parametreler.

Child-Pugh Skorunda Artış						
	YOK			VAR		
Normal Doku Doz Parametreleri	Ortanca	Minimum	Maksimum	Ortanca	Minimum	Maksimum
Davg	45,80	6,00	83,80	55,10	7,70	98,50
V20	34,00	4,00	75,00	49,00	5,00	71,00
V30	31,00	3,00	67,00	38,00	4,00	66,00
V40	28,00	3,00	59,00	29,00	4,00	61,00
V50	25,00	2,00	53,00	24,00	4,00	56,00
V60	22,00	2,00	47,00	22,00	3,00	52,00
V70	20,00	2,00	41,00	20,00	3,00	47,00
V80	18,00	2,00	38,00	18,00	0,00	43,00
V90	16,50	2,00	35,00	16,00	0,00	39,00
V100	15,50	2,00	33,00	15,00	0,00	35,00



Şekil 6.34. Cam küreler ve reçine küreler ile tedavi edilen hastalarda Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen hastalarda ortalama doz hacim histogramları.

Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında dozimetrik parametrelerin dağılımı için yapılan Mann-Whitney U testinde cam kürelerle yapılan analizde gruplar arasında normal doku Davg ($p=0,432$) ve V20 ($p=0,215$) V30 ($p=0,311$), V40 ($p=0,450$), V50 ($p=0,710$), V60 ($p=0,926$), V70 ($p=0,860$), V80 ($p=0,780$), V90 ($p=0,664$) ve V100 ($p=0,709$) parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde reçine küreler için yapılan analizde de normal doku Davg ($p=0,962$) ve V20 ($p=0,741$) V30 ($p=0,603$), V40 ($p=0,637$), V50 ($p=0,571$), V60 ($p=0,671$), V70 ($p=0,741$), V80 ($p=0,925$), V90 ($p=0,814$) ve V100 ($p=0,448$) parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. TARTIŞMA

Karaciğer protein sentezi, toksinlerin detoksifikasyonu ve safra sentezi gibi önemli fonksiyonlara sahip majör bir abdominal organdır. Fakat genellikle hepatit B gibi predispozan faktörlere ikincil olarak karaciğerde HSK ve IKK gibi maligniteler gelişebilmekte ve karaciğerin primer kanserleri dünyada en sık görülen kanserler arasında üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ayrıca karaciğer primer kanserlerinin toplumda sık olarak izlenmesinin yanı sıra vücutta lenf nodları dışında en çok metastazın geliştiği organdır. Karaciğer metastazlarının birçok kanserde genellikle mortalitenin ana sebeplerinden biri olması ve primer karaciğer kanserlerinin de toplumda oldukça sık görülmesi nedeniyle karaciğer tümörlerinin en doğru şekilde tedavi edilmesi halk sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Operasyona ve ablasyon gibi potansiyel olarak küratif olabilecek tedavilere uygun olmayan hastalarda uygulanabilecek olan tedavi yöntemlerinden biri olan transarteriyel radyoembolizasyon karaciğerin kendine özgü portal ve hepatik arterler üzerinden sağlanan ikili dolaşım sistemi (7) sayesinde arter yolu ile tümörlere yüksek radyasyon dozunu normal karaciğer dokusunu koruyarak ulaştırabilmeyi sağlamaktadır. Ancak, tedavi başarısının sağlanması için tümöral dokuya hücreler için ölümcül olabilecek dozu aktarabilmek ve bunu sağlarken de normal karaciğer dokusunu mümkün olduğunca korunması şarttır. Halihazırda Doyle ve ark. (143) kolorektal kanser metastazlarının tedavisinde reçine kürelerin kullanıldığı çalışmasında da tümör dokusunun aldığı radyasyon dozunun tedavi yanıtı öngörülmesinde en önemli parametre olduğu gösterilmiştir. Hatta Salem R. ve ark. tarafından yapılan LEGACY çalışmasında soliter, <8 cm boyutlu HSK lezyonlarında cam kürelerle ablatif yüksek doz tedavi uygulanması ile %88,3 yanıt oranları ve %86,6 üç yıllık sağkalım elde edilebilmiştir (30).

Daha yüksek tümör dozlarında daha iyi yanıt oranları elde edildiği gösterilmiş olup bu amaca ulaşabilmek içinse tedavi başarısı üzerinde en önemli faktörlerden birisi olan uygulanacak aktivitenin doğru tespiti gerekmektedir. Günümüzde en çok kullanılan radyoaktif mikro küreler ⁹⁰Y içeren reçine ve cam küreler olup ilk olarak vücut yüzey alanı, karaciğer tümör yüzdesi gibi verilere dayanan empirik ve uygulanan mikro kürelerin perfüze hacimde tümör ve normal dokular arasında homojen dağılacakını varsayan tek kompartman yarı empirik metodlar kullanılmıştır. Daha sonra ise yıllar içerisinde tümör ve normal karaciğer dokusunun alması öngörülen dozları ^{99m}Tc-MAA SPECT görüntülerine dayanarak hesaplayan multi-kompartman metotları geliştirilmiştir. Yapılmış olan çok merkezli faz 2 *Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma* (DOSISPHERE-01) çalışmasında da HSK tanılı hastalar

1:1 oranında iki kola randomize edilmiş ve bir kola standart tek kompartman dozimetri uygulanırken diğer kola da kişiselleştirilmiş dozimetri uygulanmıştır (10). İki grup arasında kişiselleştirilmiş dozimetri uygulanan grupta %71 objektif yanıt oranı elde edilirken standart dozimetri uygulanan grupta ise %36 yanıt oranı elde edilebilmiştir. Her bir hasta için kişiselleştirilmiş dozimetrisinin yanıt oranları belirgin arttırdığının gösterilmesi ve tümöre ulaştırılan radyasyon dozunun tümör tedavi yanıtını etkileyen en önemli parametrelerden biri olduğunun gösterilmesi nedeniyle güncel kılavuzlarda artık mümkünse multi-kompartman dozimetrisinin kullanılması önerilmektedir (4).

Multi-kompartman tedavilerin tek kompartman metoduna kıyasla üstünlüğü gösterilmiş olmakla birlikte voksel-temelli dozimetrisinin rolü ve üstünlüğü tartışma konusudur. HSK hastalarında reçine kürelerle yapılan bir çalışmada >100 Gy D70 değerinin tam yanıtı sağlayabileceği önerilmekle birlikte yapılan analizde yalnızca 8 hasta bulunmaktadır (144). Veenstra E. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 30 hasta 36 tedavide 43 lezyon analiz edilmiş ve tedavi sonrası ⁹⁰Y PET/BT görüntülerinden elde edilen ortalama doz değerleri ile doz-hacim histogramlarından elde edilen D ve V değerlerinin tedavi yanıtını öngörmede başarısı karşılaştırılmış ancak voksel-temelli dozimetrisinin üstünlüğü gösterilememiştir (14). Romano C. ve ark. tarafından yapılan 86 hastanın dahil olduğu çalışmada ise ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT ve ⁹⁰Y PET/BT kullanılarak yapılan voksel-temelli dozimetrisinin standart ortalama doz değerine üstünlüğü gösterilememiştir (145).

Standart prosedürlerde ise tedavi öncesinde ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT ile yapılan dozimetri ile tedavi planlanmaktadır. Literatürde de ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT'nin tedavi yanıtını öngörebildiği ve ⁹⁰Y tedavi sonrası görüntülerle korelasyon gösterdiği raporlanmıştır (146–148). Fakat gerek kullanılan embolizan radyofarmasötiklerin fiziksel özellikleri ile sayılarının farklı olması gerekse de kullanılan görüntüleme yöntemlerinin farklılığı ve ayrıca anjiyografi esnasında kateterin pozisyonu, açısı ve enjeksiyon hızı gibi çok sayıda değişken tedavi öncesinde planlanan ve tedavi sonrasında elde edilen dozlar arasında farklılığa sebep olabilmektedir.

Tedavi sonrasında ise çoğu çalışmada PET/BT ile görüntüleme yapılmakta olup günümüzde sınırlı merkezde bulunan PET/MR gibi cihazlarla yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Fowler K. ve ark. tarafından yapılan cam ve reçine kürelerle tedavi edilen 24 hastayı içeren çalışmada da ⁹⁰Y PET/MRG ile elde edilen doz-hacim histogram değerlerinin tedavi yanıtı izlenen ve izlenmeyen hastalarda anlamlı farklılık gösterdiği raporlanmıştır (16). Knešaurek K. ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda da ⁹⁰Y PET/MR ile yapılan dozimetrisinin

^{90}Y PET/CT ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT ile yapılan dozimetri ile benzer sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (15,17).

Bizim çalışmamızda hem cam hem de reçine ^{90}Y mikro küreler için günümüzde en gelişmiş görüntüleme yöntemlerinden biri olan ^{90}Y PET/MRG ile yapılan dozimetri ile tedavi yanıtının öngörülmesi, voksel-temelli dozimetri ile standart multi-kompartman dozimetrisinin karşılaştırılması ile varsa birbirlerine olan üstünlüklerinin gösterilmesi, tedavi yanıtı elde edilmesi için gereken doz eşiklerinin tespiti ve standart pratikte tedavi planlanmasında kullanılan tedavi öncesi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT ile karşılaştırılarak aralarındaki uyumun ve tedavi yanıtını öngörmede başarılarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada PET/MRG seçilerek solunum artefaktları gibi görüntü kalitesini etkileyen önüne geçilmesi, dijital detektör teknolojisi sayesinde oldukça düşük sayım istatistiği bulunan ^{90}Y 'nin en hassas şekilde tespiti, MRG'nin yüksek yumuşak doku kontrastı, çözünürlüğü ve solunumla senkronizasyonu ile dokuların segmentasyonun başka bir modaliteyle füzyon yapılmasına gerek kalmaksızın en doğru şekilde yapılabileceği düşünülmüştür.

7.1. ^{90}Y PET/MRG ile Dozimetrik Analiz ve Doz-Yanıt İlişkisi

Cam ve reçine kürelerle yapılan tedaviler için yaptığımız analizde yanıt kategorileri içerisinde tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil ve progresif hastalık kategorilerinde her bir kategori için azalan ortalama ve D0-100 değerleri tespit edilmiştir. Lezyonların yanıtları TLG değerlerindeki değişimlere göre kategorize edilmiş ve ayrıca Delta- TLG değeri devamlı bir değişken olarak analizlerde kullanılmıştır. Çalışmamızda tedavi yanıt değerlendirilmesi için metabolik bir parametre olan TLG seçilmesinin nedeni ise tedavi yanıtının radyolojik görüntülemelere göre daha erken tespitini sağlaması ve sistemik değerlendirme ile prognozu öngörebilmeyi sağlamasıdır. Zerizer I. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da kolorektal kanser hastalarında ^{90}Y mikro küre sonrasında erken dönem yapılan FDG PET görüntülemenin RECIST kriterlerine ve tümör dansimetrik analizlerinden daha üstün olduğu ve progresyonsuz sağkalımı öngörebildiği gösterilmiştir (149). Daha önce bölümümüzde Soydal Ç. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da 6. hafta FDG PET görüntülemesinde TLG, fonksiyonel tümör volümü ve SUVmax'daki değişimlerin sağkalım öngörmede anlamlı parametreler olduğu gösterilmiştir (150). Çalışmamızda cam küreler ile yapılan analizlerde Delta-TLG ile dozimetrik parametreler arasında logaritmik korelasyon tespit edilmiştir. Bu sebeple cam küreler ve reçine kürelerle Delta-TLG'yi öngörebilmek için yapılan regresyon modellerinde tümör hacmi, logaritmik transformasyon uygulanmış ortalama doz ve diğer D değerleri kullanılmış ve birlikte istatistiksel olarak anlamlı değişkenler olarak tespit edilmiştir. Ancak istatistiğe dahil edilen bilobar hastalık ve ekstrahepatik hastalık parametreleri istatistiksel

olarak anlamlı tespit edilememiştir. Cam küreler için ortalama doz ile oluşturulan modelde koşullu R^2 değeri 0,564 olarak tespit edilirken diğer birçok D değerinde de (örneğin D60: 0,535) benzer R^2 değerleri elde edilmiştir. Romano C. ve ark. yaptığı çalışmada ise HSK hastalarında cam küre ile tedavide ^{99m}Tc -MAA SPECT ve ^{90}Y PET ile tedavi yanıtının öngörülmesine yönelik regresyon modelleri oluşturmuşlar fakat ortalama doz (D), biyolojik efektif doz (BED), D2, D50, D70 ve D98 için mRECIST kriterlerine göre belirlenen tedavi yanıtını öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bir model geliştirememişlerdir (145). Fakat deneysel bir radyolojik yanıt değerlendirme metodu olan dansitometrik yanıt kriteri kullanıldığında tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiş ve ortalama doz için 0,14; D50 için 0,17 R^2 değerleri elde edilmiştir. Ancak dikkate alınması gereken önemli farklılıklar ise bizim çalışmamızda HSK dışında farklı tanılara sahip hastaların da bulunması ve metabolik yanıtın kriter olarak kullanılmasıdır.

Cam kürelerde ise en büyük alt grubu ve lezyonların yaklaşık yarısını oluşturan kolorektal kanser lezyonlarında literatürde kötü prognozla ilişkilendirilen RAS mutasyonları ve tümörlerdeki vaskülarizasyonu etkileyebilecek anti-VEGF tedavi kullanımı da regresyon modellerine tedavi yanıtını etkileyebilecek muhtemel faktörler olarak eklenmiştir. Fakat yapılan analizde Delta-TLG öngörüsünde tümör hacmi ve dozimetrik değişkenler dışında bilobler hastalık, ekstrahepatik hastalık, anti-VEGF tedavisi ve RAS mutasyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Janowski E. ve ark. yaptığı çalışmada ise KRAS mutasyonu bulunan ve bulunmayan hastalarda ^{90}Y mikro küre tedavisi sonrasında serbest dolaşan DNA miktarları ile tümör yükü monitörize edilmiş ve mutasyonu bulunmayan hastalarda daha yüksek ortalama düşüş miktarı sağlandığı tespit edilmiştir (151). Bu sebeple KRAS mutant kanserlerin radyasyona daha dirençli olabileceği öne sürülmüştür ancak çalışmamızda bu etki gösterilememiştir. Ancak, Lahti S. ve ark. yaptığı çalışmada da ^{90}Y mikro küreler ile radyoembolizasyon sonrası sağkalımda KRAS mutasyonunun bağımsız bir prognostik olduğu gösterilmiştir (152). Çalışmamızda KRAS mutasyonunun etkisinin gösterilememesi ise mutasyonu bulunan yalnızca 5 hasta olmasına ikincil olabilir. Bu sebeple KRAS mutasyonunun uygulanması gereken doza ve tedavi yanıtına etkisinin gösterilebilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalar ihtiyaç vardır.

Reçine kürelerle cam küreler ile benzer şekilde Delta-TLG öngörüsüne yönelik geliştirilen regresyon modellerinde ise koşullu R^2 değeri 0,606 olarak tespit edilmiştir. Fakat reçine kürelerde cam kürelerden farklı olarak tespit edilen bir konu ise reçine kürelerle yapılan regresyon analizlerinde tümör hacminin etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun sebeplerinden birisi ise reçine kürelerle tedavi edilen lezyon sayısının cam kürelere göre

belirgin düşük olması (194 vs 70) ve bunun aynı zamanda daha heterojen bir veriye yol açması olarak düşünülebilir.

Oluşturulan bu modellere ek olarak her bir yanıt kategorisi için marjinal tahmini ortalamalar hesaplanması için oluşturulan ek modelde de progresif hastalık grubu ile diğer gruplar arasında tahmini ortalama doz değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Yapılan modellemede cam küre lezyonları için bu değerler tam yanıt, parsiyel yanıt, stabil hastalık ve progresif hastalık için sırasıyla 250,73 Gy, 131,60 Gy, 97,01 Gy ve 58,49 Gy olarak bulunmuştur. Alsultan A. ve ark. cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanser metastazları için yaptığı çalışmada da aynı şekilde regresyon analizleri yapılmış ve gruplar arasında progresif hastalığa kıyasla doz değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır (12). Çalışmamızda reçine küreler içinse marjinal tahmini ortalamalar ise sırasıyla 199,47 Gy, 120,26 Gy, 45,89 Gy ve 38,85 Gy olarak bulunmuştur.

Yapılan ROC analizlerinde de hem cam küreler hem de reçine küreler için birçok parametrenin (D60/D70/D80/D90) Davg ile aralarında istatistiksel olarak üstünlük gösterilemese de tedavi yanıtının öngörülmesinde (CR+PR) benzer AUC'lere sahip olduğu gösterilmiştir. Alsultan A. ve ark. kolorektal karsinom lezyonları için yaptığı çalışmada da lezyonları TLG değerine göre kategorize etmiş ve Davg değeri için AUC değerini 0,88 olarak hesaplanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da tüm cam küre lezyonları için bu değer 0,821 olarak hesaplanırken cam küre kolorektal kanseri lezyonlarında 0,767 ve reçine kürelerde ise 0,850 olarak tespit edilmiştir. ROC analizinde tedavi yanıtını (CR+PR) öngörebilmek amacıyla cam küreler özelinde eşik değerler tüm lezyonlar için 179,15 Gy (%60,26 Duyarlılık ve %89,47 Seçicilik) ve kolorektal kanser metastazları içinse 179,55 Gy (%43,12 Duyarlılık ve %89,66 Seçicilik) olarak belirlenmiştir. Literatürde ise cam küreler ile tedavide kolorektal kanserler için benzer şekilde 189 Gy (%45 Duyarlılık ve %97 Seçicilik) ve HSK'da ise 205 Gy (%100 Duyarlılık ve %75 Seçicilik) ortalama tümör dozları önerilmektedir (12,122). Reçine küreler içinse çalışmamızda öngörülen yüksek seçiciliğe sahip eşik değeri ise %59,26 duyarlılık ve %93,75 seçicilik ile 101,25 Gy olarak belirlenmiştir. Literatürde de Hermann A. ve ark. yaptığı çalışmada ise reçine kürelerle tedavi edilen HSK hastalarında en az 100 Gy tümör dozlarına ulaşılması durumunda daha uzun sağkalım elde edilmiştir (123). Veenstra E. ve ark. yaptığı çalışmada ise HSK hastalarında hastalık kontrolü sağlayabilmek için 131 Gy eşik değeri önerilmiştir (14). Van Den Hoven A. ve ark. kolorektal kanser metastazlarında reçine küreler için yaptığı çalışmada da TLG'de düşüş sağlanabilmesi için lezyonlarda en azından 40-60 Gy ortalama tümör dozuna ulaşılması gerektiğini önermişlerdir (124). 2021 yılında yayınlanan ve multidisipliner uzmanlarla reçine küreler için hazırlanan önerilerin bulunduğu bir makalede ise

bizim çalışmamızda da hastaların çoğunu oluşturan (%76) HSK, kolorektal karsinom ve İKK lezyonları için en az 100-120 Gy tümör dozunun hedeflenmesi önerilmiş olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçları desteklemektedir (113).

Çalışmamızda dikkati çeken bir başka konu ise tedavi yanıtı (CR+PR) öngörüsünde D_{avg} ile diğer D parametreleri için eğrinin altında kalan alanlarda istatistiksel anlamlı fark izlenmemekteyken yüksek seçiciliğe sahip eşik değerlerinde, D70-80-90-95 gibi değerlerin aynı zamanda D_{avg} 'ye kıyasla nispeten yüksek duyarlılığa ve yüksek Youden's J indeksine sahip olmasıdır. Örnek verilmek gerekirse cam kürelerde D90 için 40,50 Gy değeri %72,44 duyarlılık ve %89,47 seçiciliğe sahipken reçine kürelerde de benzer şekilde D90 için 18,50 Gy değeri %74,07 duyarlılık ve %93,75 seçicilik ile tedavi yanıtını öngörebilmektedir. Hem literatürdeki hem de çalışmamızdaki veriler dikkate alınırsa artan dozlarda tedavi yanıtının oranının artacağı öngörüsü yapılması mümkün olabilmektedir. Bir diğer husus ise güncel literatürde çalışmaların büyük bir kısmı ortalama doz üzerinden veriler sağlamaktayken doz-hacim histogramları üzerine çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu sebeple elde ettiğimiz D değerleri ve doz-hacim histogramları literatüre katkı sağlayabilecek niteliktedir.

Günümüzde karaciğer tümörlerinin tedavisinde radyoembolizasyon palyatif amaçlı bir tedavi yönteminden çok eğer uygun hastalara doğru şekilde uygulanırsa potansiyel olarak küratif olabilecek bir lokal/bölgesel tedavi yöntemine doğru evrilmektedir. Bu sebeple lezyonun tam nekrozu veya hastayı küratif cerrahiye uygun hale getirmek amacıyla radyasyon segmentektomisi ve lobektomisi gibi konseptler ortaya atılmıştır. Çalışmamızda hastaların çoğu her ne kadar segmentektomi ve lobektomi ile tedavi edilmeye uygun olmayan karaciğer her iki lobunda multipl lezyona sahip olsalar da tam metabolik tedavi yanıtının (tedavi sonrası PET görüntülemeye lezyonda normal parankimden ayırt edilebilir tutulum bulunmaması – CR) öngörülmesine yönelik ayrıca ROC analizleri yapılmıştır. Yapılan analizde tam metabolik yanıtın öngörülmesinde cam kürelerde D_{avg} için AUC değeri 0,784 olarak bulunmuşken birçok D değeri daha yüksek bulunmuş, bu değerlerden D60 için 0,822 ($p=0,038$); D70 için 0,823 ($p=0,049$) olarak hesaplanmış ve D_{avg} 'ye kıyasla aralarında gözlenen AUC farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Başka bir deyişle tedavi yanıtının aksine (CR+PR) tam metabolik tedavi yanıtının (CR) öngörülmesinde bazı D parametreleri standart ortalama doz parametresine göre daha yüksek ayırıcı güce sahip bulunmuştur. Aynı analiz reçine küreler için de yapılmış ve D_{avg} için AUC 0,759 bulunmuş olup diğer D değerlerinin de birçoğunda (örneğin D80: 0,814) daha yüksek AUC değerleri elde edilmiş fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Reçine kürelerde aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması olmasına çalışmaya dahil olan lezyonlarının sayısının daha az olması sebep olmuş olabilir.

Benzer şekilde cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanseri hastaları için de tam yanıt öngörüsünde D_{avg} ile diğer D parametrelerinin AUC değerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Cam kürelerde tam yanıtın öngörülmesi için D_{avg} için %43,69 duyarlılığa %90,11 seçiciliğe sahip 311,80 Gy değeri potansiyel bir eşik değer olarak belirlenmiş olup bu eşik değer aynı zamanda D60, D70, D80, D90 ve D95 için sırasıyla 218,5 Gy, 173 Gy, 147 Gy, 107 Gy ve 77,5 Gy olarak belirlenmiştir. Yakın zamanda yayınlanan, Villalobos A. ve ark. yaptığı cam kürelerle ablatif dozlarda segmentektomi yapılan HSK tanılı hastalarda tedavi sonrası Bremsstrahlung SPECT/BT görüntüleme ile doz hesabının araştırıldığı bir çalışmada ise cam kürelerde objektif yanıt için gereken ortalama tümör dozu 290 Gy ve tam yanıt için gereken doz 481 Gy olarak belirlenmiştir (153). Ancak dikkate alınması gereken bir konu ise tedavi yanıtı değerlendirilmesinin 3. ayda metabolik görüntüleme yerine radyolojik görüntüleme yapılması ve ^{90}Y görüntülemenin PET ile yapılmaması olup bizim çalışmamızla farklı sonuçların elde edilmesine sebep olmuş olabilir. Voksel temelli dozimetrenin rolünü araştıran Milano A. ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise hastalarda tam yanıtın öngörülmesi için ortalama doz sınırı 229 Gy ve D95 değeri ise 104 Gy olarak belirlenmiştir (154). Ancak sözü geçen çalışmada da reçine küreler ve cam küreler birlikte değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda reçine kürelerde metabolik tam yanıtın öngörülmesi için gereken ortalama doz eşiği %40,91 duyarlılık ve %89,58 seçicilik ile 169,30 Gy olarak belirlenmiştir. Ayrıca tam yanıt öngörülmesi için D60, D70, D80, D90 ve D95 için yüksek seçicilik eşik değerleri sırasıyla 136,5 Gy, 111 Gy, 71,5 Gy, 46,5 Gy ve 38,5 Gy olarak belirlenmiştir. Villalobos A. ve ark. yaptığı çalışmanın reçine kohortunda ise objektif yanıt için doz eşik değeri 176 Gy ve tam yanıt için eşik değer ise 247 Gy olarak belirlenmiştir fakat daha önce de belirtildiği gibi değerlendirmede radyolojik yanıt ve Bremsstrahlung görüntüleme kullanılmıştır (153).

Hem literatürdeki verilerde hem de çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde görüleceği üzere reçine ve cam kürelerde aynı tedavi etkinliğini sağlamak için kullanılması gereken radyasyon dozları büyük farklılıklar göstermektedir. Reçine kürelerde aynı etkinlik cam kürelere kıyasla neredeyse yarı aktivite ile elde edilebilmektedir. Bunun sebebi ise uygulanan kürelerin sayısının reçine kürelerde cam kürelerle tedavilerde uygulananın neredeyse 10 katı olması olarak gösterilebilir. Uygulanan yüksek sayıda küre ile hem makroskobik hem de mikroskobik ölçekte daha homojen bir dağılımı elde edilebilir ve yeterli radyasyonun ulaşamayacağı alanlar minimuma indirilebilir. Cam kürelerde olduğu gibi düşük partikül sayılarında ise bu etkinin önüne aktiviteyi arttırarak geçilebilmekte ve yaklaşık aynı etkinliğe

ulaşılabilmektedir. Doz-hacim histogramları ile de makroskobik düzeyde gelişmesi muhtemel heterojeniteyi ve tümör içerisinde yeterli doza ulaşmayan alanların yüksek D değerleri ile tespiti mümkün gözükmemektedir. Tam tedavi yanıtının öngörülmesinde de D60 ve D70 değerlerinin ortalama doza kıyasla daha iyi ayırıcı güce sahip olmasının sebebi de lezyonlardaki heterojeniteye ikincil olabilir. Çünkü yüksek D70 değerleri halihazırda tümörün ortalama dozunun zaten yüksek olduğunu ve aynı zamanda tümör hacminin en az %70'ine yüksek dozun ulaştırılabildiğini göstermektedir.

Partikül yoğunluğunun tedaviye etkisi konusunda Maxwell A. ve ark. yaptığı çalışmada cam ve reçine kürelerle tedavi edilmiş 114 hasta retrospektif olarak seçilmiş ve her bir hastada tümör ve karaciğerde partikül yoğunluğu ve uygulanan dozlar karşılaştırılmıştır (155). Sonuç olarak ise partikül sayısı arttıkça ⁹⁰Y SPECT/BT görüntülemesinde tedavi hacminde elde edilen dozların daha homojen hale geldiği ve mikroskobik 'soğuk' noktaların kaybolduğu gözlenmiştir. İlginç bir bulgu olarak ise hipervasküler tümörlerde (T/N>2,6) düşük partikül yoğunluğu ile tedavi daha uzun lokal progresyonsuz sağkalımla ilişkiliyken hipovasküler tümörlerde ise (T/N<2,6) daha yüksek partikül yoğunluğu ile tedavinin lokal progresyonsuz sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Güncel paradigmada da daha düşük partikül sayısına sahip cam küreler ilk onayını daha vasküler tümörler olan HSK'lar için almışken daha yüksek partikül sayısına sahip reçine küreler ise genellikle daha az vaskülariteye sahip kolorektal kanser metastazları için almıştır.

7.2. ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT ile ⁹⁰Y PET/MR Görüntülerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızın ikinci bölümünde tedavi öncesinde ^{99m}Tc-MAA ile uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ve SPECT/BT görüntüleri ⁹⁰Y PET/MR görüntüleri karşılaştırılmış olup aralarındaki farklılıklar, uyum oranları ve tedavi yanıtını öngörmeye başarıları değerlendirilmiştir. Öncelikle doğru bir karşılaştırma yapılabilmesi için her iki görüntülerde perfüze hacimler değerlendirilmiş ve %10'dan fazla farklılık olan görüntüler analize dahil edilmemiştir. Hastaların yaklaşık yarısında tedavi öncesi ile sonrasında görüntülerde belirgin farklılıklar tespit edilmiş olup bu farklılıkların sebepleri tedavide daha selektif veya daha geniş hacme enjeksiyon yapılması, ek enjeksiyonların yapılması olarak gösterilebilir. Toplamda cam küreler için 29, reçine küreler içinse 21 tedaviye ait veriler analize dahil edilmiştir.

Tedavi sonrasında alınan PET/MRG görüntülerinde tedavi öncesi SPECT/BT'ye kıyasla hesaplanan tümör dozlarının ortalama ve ortanca değerleri nispeten benzer olarak bulunmuş olmakla birlikte PET/MRG'de hem cam küre hem de reçine küreler için ortalama tümör dozları nispeten daha yüksek olarak bulunmuştur. Cam kürelerde PET/MRG ve SPECT/BT'de tümör dozlarının ortalaması 247,21 Gy ve 226,18 Gy olarak bulunmuşken reçine

kürelerde ise 136,44 Gy ve 123,65 Gy olarak bulunmuştur. Normal doku ve perfüze normal doku içinse tedavi öncesi ve sonrası görüntülerle hesaplanan dozlar ise birbirlerine oldukça yakın olup PET/MRG ve SPECT/BT görüntülerinde ortalama perfüze normal doku dozları cam küreler için 95,98 Gy ve 99,77 Gy; reçine küreler içinse 34,55 Gy ve 36,60 Gy olarak hesaplanmıştır. Tümör/Normal oranı ise PET/MRG görüntülerinde SPECT/BT görüntülerine kıyasla nispeten daha yüksek olarak tespit edilmiş olup cam kürelerde ortalama T/N 3,08 ve 2,39 iken reçine kürelerde ise 4,88 ve 3,97 olarak bulunmuştur. Yapılan analizde her iki görüntüleme yöntemiyle hesaplanan tümör, normal perfüze doku ve tüm karaciğer normal dokusu için elde edilen değerlerin arasında anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte cam küreler için yapılan analizde PET/MRG’de hesaplanan T/N değerleri SPECT/BT ile hesaplanan değere kıyasla anlamlı yüksek ($p=0,048$) olarak saptanmıştır. Bu sonuçların sebeplerine ise PET görüntülemenin çözünürlüğünün SPECT görüntülemeye kıyasla daha yüksek olması nedeniyle tümör ve normal doku arasındaki kontrastın artması örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca etkili olmuş olabilecek ikinci bir faktör ise SPECT/BT görüntülerinde kullanılan düşük doz BT’nin tümörlerin segmentasyonu ve delineasyonu için elverişli olmaması nedeniyle PET/MRG’nin MR sekansları ile füzyon yapılarak değerlendirilmesi olarak gösterilebilir. Her ne kadar her bir hasta için elle hizalama yapılsa da hem hasta kaynaklı (solunum artefaktları, hasta pozisyonu vs.) hem de teknik kaynaklı (solunum düzeltilmesinin yapılmaması, kontrast enjeksiyonu yapılmaması, tam bir hizalamanın gerçekleştirilememesi vs.) farklılıklar da bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Son olarak ise etkili olabilecek bir diğer faktör olarak ise makroagreg albümin ile tedavide kullanılan mikrokürelerin şekil ve boyutları ile kullanılan partikül sayıları arasındaki farklılıklar gösterilebilir.

Yapılan bir diğer analizde ise cam ve reçine küreler için ortalama tümör dozu, ortalama perfüze normal doku dozu, tüm karaciğer normal doku dozu ve T/N için PET/MRG ve SPECT/BT arasında sınıf içi korelasyon analizleri yapılmış ve her bir parametre için PET/MRG ve SPECT/BT arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Tümör dozu için sınıf içi korelasyon katsayısı cam küreler için 0,553 bulunurken reçine küreler içinse 0,739 olarak hesaplanmıştır. T/N oranı için de cam kürelerde sınıf içi korelasyon katsayısı 0,640 olarak bulunurken reçine küreler içinse 0,520 olarak hesaplanmıştır. Normal dokular içinse PET/MRG ve SPECT/BT arasında korelasyon katsayısı tümör dozu ve T/N’ye kıyasla daha yüksek bulunmuş olup cam küreler için perfüze normal doku değeri 0,894; reçine küreler içinse 0,897 olarak hesaplanmıştır. ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT hem tümör ve T/N için değerleri belli bir noktaya kadar öngörebilmekteyken normal doku dozlarını büyük ölçüde doğru öngörebilmektedir. Çalışmamızda mevcut hastalarda tümörlerin normal karaciğer dokusuna

göre belirgin daha düşük hacim kaplaması ve uygulanan aktivitenin esasen iki kompartmana dağıtılması nedeniyle belli bir miktar aktivitenin normal doku kompartmanından tümöral kompartmana aktarılması durumunda normal doku dozunda çok bir farklılık oluşmazken tümör dokusunda elde edilen dozları belirgin arttırılabilecektir. Bu ise normal doku dozlarının daha iyi bir başarıyla öngörülürken tümör dozlarının ise nispeten düşük olarak öngörülmesine sebebiyet vermiş olabilir. Aradaki uyumluluğu azaltılabilecek bir başka faktör ise her ne kadar belirgin farklı perfüze hacme sahip tedaviler değerlendirmeye alınmasa da kateter pozisyonu, açısı ve enjeksiyon hızı ve enjeksiyon sırasında vazospazm gelişebilmesi gibi faktörler de her iki görüntüleme için farklı sonuçlar elde edilmesine sebebiyet verebilir. Yine daha önce bahsedildiği üzere makroagrega albümin ile küreler arasındaki fiziksel farklılıklar da etmenler arasında gösterilebilir.

Her iki görüntüleme yöntemiyle tümör dokunun absorbe ettiği radyasyon için elde edilen doz hacim histogramlarında ise düşük D değerlerinde (D10) SPECT/BT’de daha düşük doz değerleri hesaplanırken yüksek D değerlerinde (D90) ise PET/MRG’de daha düşük doz değerleri hesaplanmıştır. D50 değeri içinse istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Eğer bu durumun sebepleri irdelenirse yüksek D değerlerinde az aktivite tutulumu izlenen bölgelerin SPECT’in daha düşük uzaysal rezolüsyonu nedeniyle net olarak gösterilememesi nedeniyle PET/MRG’ye göre daha yüksek değerler elde edildiği öne sürülebilir. Düşük D değerlerinin ise PET/MRG’de daha yüksek hesaplanmasına ise düşük sinyal/gürültü oranlarına sahip ⁹⁰Y PET görüntülemelerde rekonstrüksiyon sırasında ortaya çıkabilecek sıcak noktalara bağlı olduğu da öne sürülebilir.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ise Rhee S. ve ark. yaptığı çalışmada da ^{99m}Tc-SPECT ile ⁹⁰Y PET/BT görüntüleri karşılaştırılmış ve her iki görüntülemelerde T/N değerleri arasında pozitif korelasyon ($\rho=0,648$) saptanmıştır (156). Yapılan analizde ayrıca ^{99m}Tc-SPECT ile elde edilen T/N değerlerinin bizim çalışmamıza benzer şekilde PET görüntülemeye kıyasla daha düşük olarak öngörüldüğü gösterilmiştir. Jadoul A. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da ^{99m}Tc-SPECT ile ⁹⁰Y PET/BT görüntüleri karşılaştırılmış ve çalışmamızla benzer şekilde non-tümöral doku dozları arasında yüksek korelasyon katsayısı (0,93) bulunmuştur (146). Yine aynı çalışmada ise tümöral doku dozlarında HSK lezyonları için nispeten yüksek korelasyon katsayıları bulunmuşken (cam küre için 0,823; reçine küre için 0,894), metastazlar için bu değer ise 0,517 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise lezyonların çoğunun metastazlara ait olduğu göz önüne alınırsa elde ettiğimiz sonuçlarla uyumlu olarak değerlendirilebilecektir. Aynı çalışmada ortalama doz dışında V70 ve D70 değerleri de tedavi öncesi SPECT ve tedavi sonrası PET arasında uyumlu bulunmuştur. Richetta E. ve ark.

tarafından yapılan reçine kürelerle tedavi edilen hastalarda ^{99m}Tc -SPECT ile ^{90}Y PET/BT'nin karşılaştırıldığı çalışmada da iki görüntüleme yöntemi ile yapılan dozimetrikler arasında güçlü bir korelasyon elde edilmiştir (157). Kafrouni M. ve ark. tarafından yapılan HSK tanılı 23 hastanın dahil olduğu çalışmada ise yine tedavi öncesi ve sonrası görüntülerle yapılan analizde yüksek bir korelasyon saptanmış ve buna ek olarak iki çalışma arasında kateter pozisyonunun aynı olmasının ve kateter pozisyonunun arter bifurkasyona olan uzaklığının konkordansı arttırdığını göstermişlerdir (158).

İki yöntemle hesaplanan dozimetrik verilerin karşılaştırılması ve farklılıkların değerlendirilmesinin ötesinde her iki yöntemle hesaplanan tümör ortalama dozlarının tedavi yanıtını öngörmeye başarılarının karşılaştırılması için majör farklılıklar bulunmayan her bir görüntüleme çifti dahil edilerek toplamda cam kürelerin kullanıldığı 26 tedaviye ait 100 adet lezyon ile ROC analizleri uygulanmıştır. Yapılan analizde tedavi yanıtının (CR+PR) öngörülmesinde PET/MRG'de hesaplanan ortalama doz için AUC 0,849 ($p<0,001$) olarak hesaplanmışken aynı değer SPECT/BT için 0,758 ($p=0,004$) olarak hesaplanmıştır. İki AUC değeri arasında 0,091 fark tespit edilmiş olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,011$) bulunmuştur. Her iki yöntemle elde edilen ortalama doz değerleri tedavi yanıtının öngörülmesinde ayırıcı güce sahipken PET/MRG ile elde edilen değerlerin ayırıcı gücü daha yüksek bulunmuştur. Metabolik tam tedavi yanıtının (CR) öngörülmesi için yapılan analizde ise PET/MRG için AUC 0,795 ($p<0,001$) olarak tespit edilmişken SPECT/BT için bu değer 0,587 ($p=0,141$) olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak 0,5'ten anlamlı yüksek bulunmamıştır. PET/MRG ve SPECT/BT için AUC değerleri arasında 0,209 fark saptanmış ve istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamızda elde edilen sonuçta ise SPECT/BT, PET/MRG ile aynı başarıya ulaşmasa da tedavi yanıtını öngörebilmekle birlikte tam tedavi yanıtının öngörülmesinde başarıları oldukça düşmektedir. PET/MRG'nin üstün olarak sonuçlanmasının sebebi ise muhtemelen PET görüntülemenin ^{90}Y 'nin dağılımının nihai görüntüsü olması ve gerçekte tümör doku tarafından absorbe edilen dozu daha iyi yansıtmasıdır.

Bu konuda Romano C. ve ark. yaptığı daha önce bahsedilen çalışmasında ^{90}Y PET'in yanı sıra ^{99m}Tc SPECT ile mRECIST ve dansitometrik metotlarla tedavi yanıtının öngörülmesi için yaptığı yanıt korelasyon analizinde PET görüntüleme için absorbe edilen ortalama doz, biyolojik efektif doz, D2, D50, D70, D98 ve heterojenite indeksi gibi parametreler tedavi yanıtı öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ^{99m}Tc SPECT için yalnızca absorbe edilen doz, biyolojik efektif doz, D2 ve heterojenite anlamlı bulunmuştur (145). Aynı zamanda bizim çalışmamızla benzer şekilde anlamlı bulunan değerlerde de PET görüntüleme ile SPECT'e kıyasla tedavi yanıtı öngörüsünde daha yüksek bir korelasyon tespit edilmiştir. Yine aynı

çalışmada dansitometrik yöntemle belirlenen tedavi yanıtının öngörüsünde ROC analizleri yapılmış ve absorbe edilen ortalama doz, biyolojik efektif doz, D2, D50, D70, D98 ve heterojenite indeksi gibi parametreler tedavi yanıtının öngörüsünde PET görüntüleme için anlamlı bulunurken SPECT görüntüleme içinse istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ortalama doz üzerinden örnek verilecek olursa PET görüntüleme için AUC 0,70 olarak hesaplanmışken aynı değer SPECT görüntüleme içinse 0,59 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak hem bizim çalışmamızda elde edilen hem de literatürde mevcut veriler ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT ile tedavi yanıtının belli bir doğruluğa kadar öngörülmesi mümkün olmakta ve tedavi planlamasında önemini korumaktadır. Ancak bizim çalışmamızda önemli sayılabilecek bir veri ise tedavi öncesi görüntüleme ile metabolik tam tedavi yanıtının öngörülmesinde aynı başarı elde edilememesidir. Fakat yine de tedavilerde en önemli sınırlayıcı faktör olan normal karaciğer dokusunun absorbe ettiği dozu büyük doğrulukla öngörebilmekte olup tedavilerin normal karaciğer dokusunun korunarak tümör dokuya mümkün olan en yüksek dozu ulaştırma amacını güvenilir bir şekilde yerine getirebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası görüntüleme arasındaki farklılıkların minimuma indirilmesi tedavi esnasında aynı kateter pozisyonu ve açısıyla enjeksiyon yapmak gibi yöntemlerle mümkün olmakla birlikte günümüzde ^{90}Y küreler için piyasada sıklıkla kullanılan ve SPECT görüntüleme ile görüntülenebilen ^{99m}Tc -MAA yerine daha yüksek görüntü kalitesi sağlayan ve fiziksel özellikleri tedavide kullanılan mikro küreler ile daha büyük benzerlik taşıyan radyofarmasötiklerin geliştirilmesi tedavi öncesinde daha isabetli dozimetri yapılmasına katkı sağlayacaktır.

7.3. Advers Etkiler, Ek Bulgular, Hepatotoksisite ve İlişkili Parametreler

Radyoembolizasyon tedavisi sonrasında radyasyon hasarı ile ilişkili komplikasyonlar iki başlık altında incelenebilir; birincisi kürelerin ekstrahepatik dolaşıma kaçarak oluşturabileceği radyasyon pnömonisi, kolesistit, pankreatit, gastrit, duodinit ve ülserler olarak sınıflandırılabilirken, ikinci başlık ise sağlıklı karaciğer parankiminin ışınlanması ile REILD, biloma vs. gibi intrahepatik komplikasyonlar olarak gruplanabilir.

Çalışmamızda ilk olarak tedavi öncesinde uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisi planar görüntüleri üzerinden hesaplanan hepatopulmoner şant ile öngörülen akciğer radyasyon dozları hesaplanmıştır. Her ne kadar planar görüntüler üzerinden yapılan hesabın gerçek akciğer şantını olduğundan fazla öngördüğü bilinse de (4) mevcut literatür ve sınırların planar görüntüler üzerinden elde edilen verilere dayanması nedeniyle bu yöntem tercih edilmiştir. Yapılan hesaplamalarda her bir tedavi için hastaların yalnızca ikisinde 30 Gy veya daha yüksek radyasyon dozlarına ulaşılmış ve bir hastada asemptomatik radyasyon pnömonisi ile ilişkili

olabilecek perihiler dansiteler tespit edilmiştir. Hastada herhangi bir morbiditeye sebep olmayan bu durum zaman içerisinde gerilemiş olup hasta halen hayattadır. Kümülatif olarak 6 hastada 30 Gy radyasyon dozu aşılmış olup hiçbir hastada toplam 50 Gy'in üzerinde doz uygulanmamıştır.

Güncel kılavuzlarda radyoembolizasyon tedavilerinde güvenli akciğer radyasyon doz sınırları her bir tedavi için 30 Gy ve kümülatif olarak 50 Gy olarak belirlenmiştir (4). Literatürde ise yüksek hepatopulmoner şant durumlarında radyoembolizasyonun güvenliğini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Das A. ve ark. tarafından yayınlanan makalede ^{99m}Tc -MAA ile hesaplanan hepatopulmoner şant fraksiyonu %15'in üstünde olan hastaların tedaviyi takip eden bir yıl içerisinde %19'unda akciğer ilişkili nonspesifik semptomlar görülmüş ve hiçbir hastada tedavi ile ilişkili olabilecek pulmoner hasar veya fibrozis bulgusu saptanmamıştır (104). Ancak Güney Kore'de Kim H. ve ark. tarafından yapılan çok merkezli retrospektif çalışmada ise tedavi edilen toplam 732 hasta içerisinde 13 hastada semptomatik radyasyon pnömonisi gelişmiş ve 6 hasta ise radyasyon pnömonisi sebebiyle hayatını kaybetmiştir (136). Bu hasta grubunda radyasyon pnömonisi gelişen hastalar içerisinde cam küreler ile tedavi edilen hastaların hepsinde (n=5) öngörülen akciğer radyasyon dozları 29 Gy'in üzerindeyken, reçine küreler ile tedavi edilen hastalarda nispeten daha geniş ve düşük bir aralıkta (>13.2 Gy) doz değerleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada güvenli olarak bilinen sınırlar içerisinde kalırsa da nadiren radyasyon pnömonisi gelişebileceği gösterilmiştir. Yüksek hepatopulmoner şanta sahip hastalarda Engur C. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da akciğerlerin CO için difüzyon kapasitesinin (DLCO) ^{90}Y cam kürelerle tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği bulunmuştur (159). Bu sebeple oldukça nadir olarak görülse de hepatopulmoner şant yüksekliği halen radyasyon pnömonisi ve akciğer fonksiyon bozukluğu için risk taşımaktadır. Tedavi öncesi görüntülemenin yanı sıra tedavi sonrası ^{90}Y PET/BT görüntüleme ile de elde edilen ölçümlerle Stella M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hepatopulmoner şant hesaplanması için SPECT/BT ve PET/BT görüntüleri kullanılmış ve ayrıca karaciğerden saçılımların sebep olabileceği yanlış yüksek sonuçların önüne geçebilmek için sol akciğer dozu hesaplanarak sağ akciğer hacmine göre orantılanmış ve ortalama akciğer dozu hesaplanmıştır (160). Yapılan hesaplamada 14 tedavide ^{99m}Tc -MAA SPECT/BT'de ortalama akciğer dozu 30 Gy'in üstünde bulunmuşken ^{90}Y PET görüntülerinde hastaların hiçbirinde 30 Gy'in üstünde ortalama doz tespit edilmemiştir. ^{90}Y PET görüntülerinde 12 Gy'in üzerinde doz hesaplanan üç hastanın ikisinde radyasyon pnömonisi gelişmiş olup üçüncü hastanın ise tedaviden 2 ay sonra hayatını kaybetmesi nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır. Radyasyon pnömonisi gelişen iki hastadan birinde PET ile 22,1 Gy hesaplanırken SPECT ile 89 Gy doz öngörülmüş ve diğer

hastada ise PET ile 18,4 Gy hesaplanırken SPECT ile 34,1 Gy hesaplandığı izlenmiştir. Bu çalışmada ise ilgi çeken bir nokta ise ^{90}Y PET görüntüleme ile $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT görüntülemeye kıyasla oldukça düşük akciğer radyasyon dozları hesaplanmış olmasıdır. ^{90}Y PET görüntülemenin oldukça düşük sinyal/gürültü oranları bu durumun nedenlerinden biri olabilir ancak aynı zamanda $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ 'nın in-vivo serbest hale gelmesi ve dolaşımdaki serbest $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de bu duruma katkıda bulunmuş olabilir. Bizim çalışmamızda halihazırda eğer tedavi öncesi görüntülemelerde şüpheli yüksek hepatopulmoner şant yoksa akciğer tedavi sonrası PET görüntüleme alanına alınmamıştır. Bu sebeple akciğer dozu hesaplamaları tedavi öncesi hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntülerine dayanmaktadır.

Çalışmamızda 8 hastada safra kesesi duvarında radyoaktif mikro kürelerin varlığı izlenmiş olup yalnızca bir hastada semptomatik kolesistit gelişmiştir. Diğer 7 hastada ise takip MR görüntülerinde insidental olarak kronik kolesistit bulguları saptanmıştır. Hiçbir hastada akut girişim gerektirecek safra kesesi ilişkili olay gelişmemiştir. Literatürde de safra kesesinde aktivite varlığı radyoembolizasyon tedavisi için bir kontraendikasyon olarak gösterilmemektedir. Choi R. ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada sistik arter üzerinden vaskülarize olan lezyonu bulunan ve sistik arter üzerinden tedavi uygulanan HSK tanılı 24 hasta retrospektif olarak analiz edilmiştir (161). 12 hastada takipte BT'de safra kesesi duvarında kalınlaşma izlenmekle birlikte hiçbir hastada invaziv girişim gerektirecek semptomatik kolesistit gelişmemiştir. Sistik arter tarafından perfüze olan tümörlerin tedavisine ilişkin 17 hastayı içeren Padia S. ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada da 4 hastada geçici sağ üst kadranda ağrısı ve 6 hastada ise takip görüntülemelerde safra kesesi duvarında ödem izlenmiş olmakla birlikte hiçbir hastada girişim gerektiren akut kolesistit gelişmemiştir (162). Sonuç olarak safra kesesi irradiasyonu sonucu akut veya ciddi kolesistit gelişme ihtimali oldukça düşük olup literatürde sistik arter üzerinden perfüze olan tümörü mevcut olan hastalarda sistik arter üzerinden dahi tedavi uygulanabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca yalnızca bir hastada patent falsiform arter trasesi çevresinde oldukça düşük dozda ancak tespit edilebilir ekstrahepatik mikro küreler tespit edilmiştir. Takiplerinde hastada herhangi bir semptom ya da bulgu gelişmemiştir. Bizim çalışmamızda herhangi bir hastada gelişmemekle birlikte patent falsiform artere ikincil olarak karın ön duvarının irradiasyonu nedeniyle radyasyon dermatiti geliştiğini bildirilen vakalar bulunmaktadır (163,164). Schelhorn J. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise toplam 606 hasta retrospektif olarak patent falsiform arter açısından taranmış olup 19 hastada patent falsiform arter saptanmıştır (165). Bu 19 hastadan 11 hastaya patent falsiform arteri içerecek şekilde tedavi planlanmış olup 3 hastaya ise coil embolizasyon yapılmıştır. Kalan 8 hastada ise yalnızca 4 hastada karın ön duvarında $^{99\text{m}}\text{Tc-insan}$ albümin

mikroküreler tespit edilmiş olup tedavi sırasında da buz uygulaması yapılmış ve herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Radyoembolizasyon ilişkili gastrik ülserler geç dönemde ortaya çıkan ve birçok tedaviye refrakter olabilen hatta ciddi vakalarda gastrektomi gibi ciddi cerrahi girişimler gerektirebilen komplikasyonlardır (166,167). Çalışmamızda tüm hastalar içerisinde yalnızca bir hastada tedavi sonrası görüntülerde mide antrumunda yoğun aktivite tutulumu gözlenmiş ve takipte hastada ciddi gastrik ülser gelişmiştir. Endoskopilerle takipte olan hastada cerrahi işlem gereksinimi doğmamış ve medikal tedavi ile takip edilmiştir. Aynı hastanın ise tedavi öncesi ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT görüntülerinde herhangi bir ekstrahepatik aktivite tutulumu saptanmamıştır. Bu durum için olası sebepler ise tedavi öncesinde yapılan anjiyografiye göre daha proksimal pozisyondan veya farklı açı ve hızda enjeksiyon yapılması ya da radyoembolizasyon prosedürü sırasında arteriyel yatağın doygunluğa ulaşması nedeniyle staz gelişmesi olarak görülebilir. Marnix G. E. H. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ⁹⁰Y mikro küreler ile tedavi edilen 247 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve 8 hastada gastroduodenal ülser geliştiği görülmüştür (168). Bu durumun sebeplerinin araştırıldığı çalışmada enjeksiyon sırasında staz gelişiminin en güçlü bağımsız risk faktörü olduğu ve distal orijinli gastroduodenal arterin, genç yaşın ve mikro kürelerin proksimal enjeksiyonunun da istatistiksel olarak anlamlı diğer risk faktörleri olduğu gösterilmiştir.

Radyoembolizasyon sonrası fonksiyonel karaciğer dokusunun irradiasyonu sebebiyle geçici karaciğer enzim yüksekliğinden REILD'e kadar farklı spektrumlarda ve ciddiyetlerde advers etkiler görülebilmektedir. Ancak tedavi edilen birçok hastada ise karaciğerde tümörlerin progresyonuna ikincil karaciğer fonksiyon bozukluğu da görülebilmekte olup iki durumun ayrımının yapılması zaman zaman güç olabilmektedir. Çalışmamızda tedavi uygulanan hastaların tedavi öncesinde ALBI skoru, albümin ve bilirubin düzeyleri, tedavi edilen hacmin tüm karaciğer hacmine oranı, karaciğerde tümör yüzdesi gibi değerler ile tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda artış ile aralarındaki ilişki araştırılmıştır. Toplam 87 hasta içerisinde 18 hastada Child-Pugh skorunda artış izlenmekle birlikte bu hastalardan 7 hastada belirgin toksisite izlenmeksizin skorları A5'ten A6'ya yükselmiştir. Çalışmamızda hepatik disfonksiyon gelişen (tedavi sonrası skorda artış ve Child-Pugh B-C) 11 hastanın ise 3'ünde ise bu durum hastalık progresyonuna ikincil olarak değerlendirilmiştir. Kalan 8 hasta içerisinde de 6 hastada hiperbilirubinemi (>2 mg/dL) ve hipoalbüminemi (<35 g/L) gözlenmiş olup bu 6 hastanın üçünde karaciğer parankim hastalığı ve üçünde ise daha önce TARE tedavisi öyküsü bulunmaktadır. Bu dağılımdan bağımsız olarak Child-Pugh skorunda artış durumuna göre hastalar iki gruba ayrıldığında ise her iki grup arasında tedavi öncesi albümin, ALBI skoru ve

karaciğer tümör yüzdesi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu gruplar cam ve reçine kürelerde literatürde tanımlanan farklı doz-toksosite ilişkileri nedeniyle ayrı olarak Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir ancak ortalama normal doku dozu ve diğer V20-100 parametrelerinin iki grup arasındaki dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Literatürde ise REILD klasik olarak tümör progresyonu veya safra yolu tıkanıklığı olmaksızın bilirubin artışı ile ilişkili sinüzoidal tıkanıklık sendromları ile benzer tabloda bir klinik durumdur (169). İnsidansı farklı tümörleri içeren kohortlarda %5,4 ve %4 olarak raporlanmaktadır (170,171). REILD genellikle non-sirotik ancak sistemik tedaviler uygulanmış ve yüksek tümör yükü bulunan metastatik hastalarda tüm karaciğere tedavi uygulanması sonrasında veya altta yatan sirotik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda görülmektedir (169). Ayrıca REILD gelişme ihtimalini arttıran faktörler arasında ise TARE öncesi iki ay içerisinde kemoterapi uygulanması, küçük karaciğer hacmi, artmış bazal bilirubin ve karaciğer enzim düzeyleri ve tekrarlayan TARE tedavileri gösterilmektedir (171,172). Lescure C. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tedavi öncesinde ALBI grade 1 hastalarda REILD sıklığı %3,4 iken ALBI grade 2 ve 3 hastalarda ise %16,8 olarak raporlanmıştır (173). Aynı çalışmada tedavi edilen hastalarda ALBI grade'inde hastaların %37,2'sinde artış gözlenmiş ve bazal ALBI değeri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. Aynı konuda van Doorn D. ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise ALBI skorunun karaciğer dekompanseasyonu için bağımsız bir prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (174). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bilgileri destekler şekilde tedavi öncesi ALBI skoru ve bilirubin düzeylerinin Child-Pugh skorunda artış izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır.

TARE sonrasında karaciğer toksisitesinde ise doz-toksosite ilişkisi de bulunduğu bilinmekte olup Chiesa C. ve ark. tarafından yapılan retrospektif analizde cam küreler ile tedavi edilen hastalar için bilirubin düzeyleri 1,1mg/dL altında olan hastalarda non-tümöral doku ortalama dozu için 90 Gy ve 1,1 mg/dL üstünde olan hastalar içinse 50 Gy radyasyon dozunun %15 dekompanseasyon riski için üst sınır olarak belirlemişlerdir (121). Reçine küreler içinse tedavi önce multipl farklı tedavi rejimleri uygulanmış veya altta yatan karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar için önerilen perfüze non-tümöral doku dozu için üst sınır 30 Gy olarak belirlenmişken belirgin karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunmayan hastalar içinse 40 Gy olarak belirlenmiştir (113). Ortalama doz değerlerine ek olarak Watanabe M. ve ark. tarafından yapılan çalışmada doz-hacim histogramlarından elde edilen V20, V30 ve V40 değerlerinin hepatotoksisiteyi ortalama doza kıyasla daha doğru öngörebildiği gösterilmiştir

(175). Ancak, literatürde tanımlanan doz-toksosite ilişkisi çalışmamızdaki kohortta net olarak gösterilememiştir. Çalışmada TARE sonrası karaciğer dekompanseasyonu olan az sayıda hasta bulunması, daha önce TARE tedavisi uygulanan hastalarda önceki uygulanan TARE tedavisinin muhtemelen kümülatif radyasyon etkisinin bulunması ve farklı tanılara sahip hastaların dahil olması gibi birçok faktör bu duruma sebep olmuş olabilir. Voksel temelli dozimetri için de aynı durum geçerli olup ortalama doz değerlerine üstünlüğünün daha net gösterilmesi ve güvenli doz sınırlarının tespiti için daha çok sayıda hasta ile çalışmalar gerekmektedir.

7.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda birçok kısıtlayıcı faktör bulunmakta olup bu faktörler şu şekilde sıralanabilir:

- Lezyon temelli analizde her ne kadar en büyük grubu oluşturan cam kürelerle tedavi edilen kolorektal kanserler için alt grup analizi yapılsa da birçok farklı tanıya sahip hastaların kohortta bulunması ve radyasyon sensitivitesi farklı tümörler grup içerisinde heterojenite yaratarak sonuçları etkilemiş olabilir.
- Her bir tanı için az sayıda hasta bulunması cam kürelerde kolorektal karsinom alt grubu dışında diğer tanı grupları için alt grup analizine izin vermemiştir.
- Lezyon temelli analizde lezyon seçimi için PET pozitivitesinin kriter olarak kullanılması HSK gibi bazı değişken FDG tutulumu gösteren malignitelere yalnızca az diferansiye lezyonları analize dahil etmemize ve bu nedenle farklı radyasyon sensitivitesine sahip olabilecek lezyonları seçmemize sebep olmuş olabilir.
- PET erken bir metabolik belirteç olması nedeniyle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmıştır ancak bunun radyolojik yanıtı nasıl yansıdığı araştırılmamıştır.
- Her bir lezyon için tedavi yanıtının öngörülmesinde belli bir başarıya ulaşılmış olmakla birlikte bu başarının hastanın sağkalımı ve progresyonsuz sağkalımına etkisinin ne derece olduğu ve kliniğe nasıl yansıdığı analiz edilmemiştir.
- Her ne kadar cam küreler ve reçine küreler için neredeyse tüm hastalar aynı kalibrasyon tarihlerinde benzer spesifik aktivite kullanılarak tedavi edilmiş olsa da analize her bir tedavide uygulanan kürelerin spesifik aktivitesi dahil edilmemiştir. Bu ve ayrıca TARE sonrası kemoterapi uygulanmış olup olmadığı veya daha önce kaç farklı kemoterapi rejimi kullanıldığı gibi tedavi yanıtını etkileyebilecek faktörler de her bir hastada bu verilere ulaşılamaması nedeniyle regresyon analizlerine dahil edilememiştir.
- ^{90}Y PET/MRG ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT'nin karşılaştırılmasında ise SPECT görüntülerinin MRG referans alınarak hizalanması MRG ile zaten hizalı olan PET'in

daha doğru sonuçlar vermesine ve aralarındaki korelasyonun zayıflamasına sebep olmuş olabilir.

- Yine SPECT ve PET/MRG'nin kıyaslanmasında kateter pozisyonu ve açısı gibi faktörlerin etkisi bu çalışma dahilinde araştırılmamış olup her iki çalışma arasındaki uyumu azalmış olabilir.
- Radyasyon pnömonisi ve karaciğer disfonksiyonu gibi doz bağımlı advers etkilerin dozimetrik verilerle korelasyonunun gösterilmesi ve güvenli doz limitlerinin belirlenmesi gibi hedeflere çalışmamızda muhtemelen advers etki izlenen sınırlı sayıda hasta bulunması ve bazı hastalara daha önce uygulanan TARE tedavilerinin muhtemelen kümülatif etki oluşturması gibi sebeplerle ulaşılamamıştır.
- TARE sonrası tanımlanan karaciğer disfonksiyonu izlenen hastalarda sağkalımın nasıl etkilendiği gibi hastanın takibine ait faktörler de bu çalışmada araştırılmamış olup tanımlanan toksisitenin kliniğe prognoza nasıl yansıdığı incelenmemiştir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda TARE tedavisi sonrasında alınan ^{90}Y PET/MR görüntülerinden elde edilen verilerle tedavi yanıtının ve tam tedavi yanıtının başarılı bir şekilde öngörebildiği gösterilmiştir. Literatürde üzerinde en çok durulan ortalama absorbe edilen tümör dozuna ek olarak doz-hacim histogramlarından elde edilen D60-70 gibi birçok değerin de tedavi yanıtının öngörülmesinde ortalama doz ile benzer performansla sahip olduğu hatta cam kürelerle tedavide tam tedavi yanıtının öngörülmesinde ortalama dozdan daha yüksek ayırıcı güce sahip olduğu gösterilmiştir. Ortalama doz ve D değerleri için tedavi yanıtını öngörmeye hedeflenebilecek birçok eşik değerler hesaplanmış olup bu değerler gelecekte uygulanacak tedavilere yol gösterici olabilecek niteliktedir. Tedavi yanıtının öngörüsünde dozimetrik verilerin dışında ayrıca tümörünün hacminin de etkili bir faktör olduğu regresyon analizlerinde görülmüştür. Ancak aynı analizlerde karaciğerin her iki lobunda lezyon bulunması, ekstrahepatik hastalık varlığı ve kolorektal kanserlerde RAS mutasyonu ve anti-anjiyojenik faktör kullanımının tedavi yanıtının öngörülmesinde etkisi ise gösterilememiştir.

^{90}Y PET/MRG ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/BT'nin karşılaştırılmasında ise tedavi öncesinde alınan SPECT/BT'nin normal karaciğer parankimin absorbe edeceği doz değerlerini büyük bir doğrulukla öngördüğü ancak T/N ve tümör dozlarının ise daha düşük bir doğrulukla öngörebildiği izlenmiştir. Cam kürelerle yapılan tedavilerde T/N değerlerinin SPECT/BT'de daha düşük hesaplandığı gözlenmiş olmakla birlikte reçine kürelerde bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Doz-hacim histogramlarında yapılan analizde ise düşük, orta ve yüksek D değerlerini temsilen seçilen D10, D50 ve D90 için yapılan analizlerde D10 değerinin SPECT/BT'de daha düşük olarak hesaplanmaktayken D90 değerinin ise PET/MRG'de daha düşük olarak hesaplandığı izlenmiş ve D50 değerleri için iki çalışma arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi yanıtının öngörülmesinde ise cam kürelerle tedavi edilen hastalarda ROC analizi ile SPECT/BT'den ve PET/MRG'den elde edilen tümör ortalama doz değerlerinin ayırıcı güçleri karşılaştırılmış ve her iki test de tedavi yanıtını öngörmeye belli başarıya ulaşmaktayken PET/MRG'nin tedavi yanıtı öngörüsünde ayırıcı gücünün SPECT/BT'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Tam tedavi yanıtının öngörülmesinde yapılan analizde ise SPECT/BT için ROC analizinde AUC değeri 0,5'ten istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak izlenmemiş olup PET/MRG'nin belirgin daha üstün olduğu görülmüştür. Tedavi yanıtının öngörülmesinde SPECT/BT belli bir başarıya sahipken tam tedavi yanıtının öngörülmesinde bu başarıyı sağlayamamıştır.

Tedavi sonrasında hastaların küçük bir kesiminde komplikasyonlar ve karaciğer fonksiyon bozukluğu gelişmiş olup yalnızca bir hastada radyasyon pnömonisi ile uyumlu bulgular ve bir hastada ise gastroduodenal ülserasyon gelişmiştir. Safra kesesinde bazı hastalarda izlenen aktivite tutulumları ise genellikle asemptomatik kolesistit gelişimine sebep olmuş ve herhangi bir klinik semptom ve bulguya sebep olmamıştır. Tedavi sonrasında Child-Pugh skorunda artış izlenen hastalar içinse risk faktörleri araştırılmış ve tedavi öncesi albümin düzeyi, ALBI skoru ve karaciğerde tümör yüzdesi dağılımında, skor artışı izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğunun öngörülmesi için dozimetrik verilerle yapılan analizde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda sonuç olarak TARE sonrasında alınan PET/MR görüntüleri ile yapılan voksel temelli dozimetri ile tedavi yanıtının ve tam tedavi yanıtının büyük ölçüde öngörülebileceği gösterilmiştir. ^{99m}Tc-MAA SPECT/BT'nin ise normal doku dozunu ve daha düşük doğrulukla da olsa T/N ve tümör dozlarının öngörebildiği ve her ne kadar tedavi yanıtı öngörüsünde PET/MRG'den daha düşük ayırıcı güce sahip olsa da tedavi planı oluşturulması için kullanışlı olduğu gösterilmiştir.

9. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
2. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med*. 2016 Sep 1;241(15):1639.
3. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1624–33.
4. Weber M, Lam M, Chiesa C, Konijnenberg M, Cremonesi M, Flamen P, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2022 49:5. 2022 Feb 11;49(5):1682–99.
5. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May 20;34(15):1723–31.
6. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, Wasan HS, Sharma RA. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2014 Jul 9;14(1).
7. BREEDIS C, YOUNG G. The Blood Supply of Neoplasms in the Liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969.
8. 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. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1951 Aug 1;12(1):107–31.
9. Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, Strigari L, Flux G, Gear J, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology

- for ^{99m}Tc -MAA pre- and ^{90}Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with ^{90}Y microspheres. *EJNMMI Phys.* 2021 Dec 1;8(1):1–44.
10. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, De Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan 1;6(1):17–29.
 11. Bourien H, Palard X, Rolland Y, Le Du F, Beuzit L, Uguen T, et al. Yttrium-90 glass microspheres radioembolization (RE) for biliary tract cancer: a large single-center experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Mar 1;46(3):669–76.
 12. Alsultan AA, van Roekel C, Barentsz MW, Smits MLJ, Kunnen B, Koopman M, et al. Dose-Response and Dose-Toxicity Relationships for Glass ^{90}Y Radioembolization in Patients with Liver Metastases from Colorectal Cancer. *J Nucl Med.* 2021 Nov 1;62(11):1616–23.
 13. Mikell JK, Kaza RK, Roberson PL, Younge KC, Srinivasa RN, Majdalany BS, et al. Impact of ^{90}Y PET gradient-based tumor segmentation on voxel-level dosimetry in liver radioembolization. *EJNMMI Phys.* 2018 Dec 1;5(1).
 14. Veenstra EB, Ruiter SJS, de Haas RJ, Bokkers RPH, de Jong KP, Noordzij W. Post-treatment three-dimensional voxel-based dosimetry after Yttrium-90 resin microsphere radioembolization in HCC. *EJNMMI Res.* 2022;12(1).
 15. Knešaurek K, Tuli A, Kim E, Heiba S, Kostakoglu L. Comparison of PET/CT and PET/MR imaging and dosimetry of yttrium-90 (^{90}Y) in patients with unresectable hepatic tumors who have received intra-arterial radioembolization therapy with ^{90}Y microspheres. *EJNMMI Phys.* 2018 Dec 1;5(1).
 16. Fowler KJ, Maughan NM, Laforest R, Saad NE, Sharma A, Olsen J, et al. PET/MRI of Hepatic ^{90}Y Microsphere Deposition Determines Individual Tumor Response. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2016 Jun 1;39(6):855–64.
 17. Knešaurek K, Tuli A, Pasik SD, Heiba S, Kostakoglu L. Quantitative comparison of pre-therapy ^{99m}Tc -macroaggregated albumin SPECT/CT and post-therapy PET/MR studies of patients who have received intra-arterial radioembolization therapy with ^{90}Y microspheres. *Eur J Radiol.* 2018 Dec 1;109:57–61.

18. Wissmeyer M, Delattre BMA, Zaidi H, Terraz S, Ratib O. 90Yttrium PET/MR-based dosimetry after liver radioembolization (SIRT). *Clin Nucl Med*. 2015 Apr 21;40(4):355–7.
19. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010;90(4):643.
20. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surgical Clinics of North America*. 2004 Apr 1;84(2):413–35.
21. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 11;27(21):R1147.
22. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–14.
23. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011 Mar 1;53(3):1020–2.
24. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr 1;56(4):908–43.
25. Mejia JC, Pasko J. Primary Liver Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma. *Surg Clin North Am*. 2020 Jun 1;100(3):535–49.
26. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76:681–93.
27. Chen DS, Sung JL, Shed JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, et al. Serum α -Fetoprotein in the Early Stage of Human Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1984 Jun 1;86(6):1404–9.
28. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 1;68(2):723–50.

29. Uka K, Aikata H, Yakaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 21;13(3):414–20.
30. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. *Hepatology*. 2021 Nov 1;74(5):2342–52.
31. Aljiffry M, Abdulelah A, Walsh M, Peltekian K, Alwayn I, Molinari M. Evidence-Based Approach to Cholangiocarcinoma: A Systematic Review of the Current Literature. *J Am Coll Surg*. 2009 Jan 1;208(1):134–47.
32. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2011 8:9. 2011 Aug 2;8(9):512–22.
33. Association for the Study of the Liver E, Alvaro D, Gores GJ, Walicki J, Hassan C, Sapisochin G, et al. EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023 Jul 1;79(1):181–208.
34. Liao JY, Tsai JH, Yuan RH, Chang CN, Lee HJ, Jeng YM. Morphological subclassification of intrahepatic cholangiocarcinoma: etiological, clinicopathological, and molecular features. *Modern Pathology*. 2014 Aug 1;27(8):1163–73.
35. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Arita J, Sakamoto Y, Hasegawa K, et al. Distinct Clinicopathologic and Genetic Features of 2 Histologic Subtypes of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2016 Aug 1;40(8):1021–30.
36. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011 Jul 1;54(1):173–84.
37. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014 Jun 1;60(6):1268–89.
38. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012 Dec 1;61(12):1657–69.

39. Valls C, Gumà A, Puig I, Sanchez A, Andía E, Serrano T, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom Imaging*. 2000;25(5):490–6.
40. Murakami T, Nakamura H, Tsuda K, Ishida T, Tomoda K, Hori S, et al. Contrast-enhanced MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: Pathologic correlation study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1995 Mar 1;5(2):165–70.
41. Rashidian N, Alseidi A, Kirks RC. Cancers Metastatic to the Liver. *Surg Clin North Am*. 2020 Jun 1;100(3):551–63.
42. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 1;68(6):394–424.
43. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254–9.
44. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010 Dec 1;257(3):674–84.
45. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer* 2017 17:2. 2017 Jan 4;17(2):79–92.
46. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Nov 1;28(31):4697–705.
47. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer . *New England Journal of Medicine*. 2008 Oct 23;359(17):1757–65.
48. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1626–34.

49. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology*. 2023 Jan 1;34(1):10–32.
50. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309–21.
51. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
52. Bell J, Nagtegaal I, Washington M, Verlag S, Somekh B, Lewin C, et al. Digestive System Tumours [Internet]. Vol. 13, SpringerLink & Springer for R&D online training. 2019 [cited 2023 Aug 27]. 539 p.
53. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep 26;10(9):1240–2.
54. González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clinical & Translational Oncology*. 2019 Jan 25;21(1):55.
55. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 3;28(10):1009.
56. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018 Jan 1;59(1):66.
57. Castellón JC, Gordo TA, Bayonas AC, Carretero AC, García-Carbonero R, Pulido EG, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clinical & Translational Oncology*. 2023 Sep 1;25(9):2692.
58. Shin A, Kim J, Park S. Gastric Cancer Epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer*. 2011;11(3):135.

59. Nicole McMillian N, Lenora Pluchino MA, Ajani JA, D TA, Chair V, Bentrem DJ, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Gastric Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2023;
60. Sakai Y, Huang C, Luo Z, Rong Z. Surgery Strategies for Gastric Cancer With Liver Metastasis. *Frontiers in Oncology* | www.frontiersin.org. 2019;9:1353.
61. Liu Z, Gou A, Wu X. Liver metastasis of pancreatic cancer: the new choice at the crossroads. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023 Feb 2;12(1):88.
62. Hoff DD Von, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, et al. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(18):1691.
63. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Apr 1;19(4):439–57.
64. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
65. Cummings MC, Simpson PT, Reid LE, Jayanthan J, Skerman J, Song S, et al. Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies. *J Pathol*. 2014 Jan;232(1):23.
66. Zhao HY, Gong Y, Ye FG, Ling H, Hu X. Incidence and prognostic factors of patients with synchronous liver metastases upon initial diagnosis of breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2018;10:5937.
67. Gong Y, Liu YR, Ji P, Hu X, Shao ZM. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study. *Sci Rep*. 2017 Mar 27;7.
68. Harrell JC, Prat A, Parker JS, Fan C, He X, Carey L, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung, and liver relapse. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(2):523.
69. Rashid NS, Gribble JM, Clevenger C V., Harrell JC. Breast cancer liver metastasis: current and future treatment approaches. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Jun 1;38(3):263.

70. Tasleem S, Bolger JC, Kelly ME, Boland MR, Bowden D, Sweeney KJ, et al. The role of liver resection in patients with metastatic breast cancer: a systematic review examining the survival impact. *Ir J Med Sci.* 2018 Nov 1;187(4):1009–20.
71. Muller JH, Rossier PH. [The use of artificial radioactive isotopes, in order to exert a localized radiobiological effect]. *Experientia.* 1947 Feb;3(2):75–6.
72. Muller JH, Rossier PH. A new method for the treatment of cancer of the lungs by means of artificial radioactivity. *Acta radiol.* 1951 May 1;35(5–6):449–68.
73. Walker LA. RADIOACTIVE YTTRIUM 90: A REVIEW OF ITS PROPERTIES, BIOLOGICAL BEHAVIOR, AND CLINICAL USES. *Acta Radiol Ther Phys Biol.* 1964;2(4):302–14.
74. Spyridonidis T, Spyridonidis J, Papathanasiou N, Katsanos K. History and development of radioembolization: An old idea with modern applications. *Nucl Med Commun.* 2019 Jul 1;40(7):684–92.
75. GRADY ED, SALE WT, ROLLINS LC. Localization of radioactivity by intravascular injection of large radioactive particles. *Ann Surg.* 1963;157(1):97–114.
76. Blanchard RJ, Lafave JW, Kim YS, Frye CS, Ritchie WP, Perry JF. TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED CANCER UTILIZING Ygo MICROSPHERES ESPITE ADVANCES IN SURGICAL TREATMENT.
77. Blanchard RJ, Grotenhuis I, Lafave JW, Frye CW, Perry JF. TREATMENT OF EXPERIMENTAL TUMORS; UTILIZATION OF RADIOACTIVE MICROSPHERES. *Arch Surg.* 1964;89(2):406–10.
78. 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.
79. Ehrhardt GJ, Day DE. Therapeutic use of 90Y microspheres. *Int J Rad Appl Instrum B.* 1987;14(3):233–42.
80. Archer SG, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *Br J Surg.* 1989;76(6):545–8.

81. Gray BN, Anderson JE, Burton MA, van Hazel G, Codde J, Morgan C, et al. Regression of liver metastases following treatment with yttrium-90 microspheres. *Aust N Z J Surg.* 1992;62(2):105–10.
82. Stella M, Braat AJAT, van Rooij R, de Jong HWAM, Lam MGEH. Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Nov 1;45(11):1634.
83. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. 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(7):1393–406.
84. van Roekel C, Braat AJAT, Smits MLJ, Bruijnen RCG, de Keizer B, Lam MGEH. Radioembolization. In: *Clinical Nuclear Medicine: Second Edition.* Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Sep 24]. p. 961–99.
85. Lam MGEH, Abdelmaksoud MHK, Chang DT, Eclov NC, Chung MP, Koong AC, et al. Safety of 90Y radioembolization in patients who have undergone previous external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Oct 1;87(2):323–9.
86. Young JY, Rhee TK, Atassi B, Gates VL, Kulik L, Mulcahy MF, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Nov;18(11):1375–82.
87. Ezziddin S, Meyer C, Kahancova S, Haslerud T, Willinek W, Wilhelm K, et al. 90Y Radioembolization after radiation exposure from peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2012 Nov 1;53(11):1663–9.
88. Ricke J, Klümpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2019 Dec 1;71(6):1164–74.
89. Wasan HS, Gibbs P, Sharma N, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2017 Sep 1;18(9):1159–71.

90. Shady W, Kishore S, Gavane S, Do RK, Osborne JR, Ulaner GA, et al. 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 Jun 1;85(6):1224–31.
91. Fendler WP, Tiega DBP, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, et al. 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 Aug 1;54(8):1202–8.
92. Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Jul;38(7):1289–95.
93. 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(11).
94. Reizine E, Chalaye J, Mule S, Regnault H, Perrin C, Calderaro J, et al. Utility of Early Posttreatment PET/CT Evaluation Using FDG or 18F-FCH to Predict Response to 90Y Radioembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2022 Feb 1;218(2):359–69.
95. Aujay G, Debordeaux F, Blanc JF, Lapuyade B, Papadopoulos P, Bordenave L, et al. 18F-choline PET-computed tomography for the prediction of early treatment responses to transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Nucl Med Commun.* 2021 Jun 1;42(6):633–8.
96. Gündoğan C, Ergül N, Çakır MS, Kılıçkesmez Ö, Gürsu RU, Aksoy T, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT for Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2021 Jun 1;30(2):79–85.
97. Wong VCK, Yip J, Fragomeli V, Weltman M, Loh H, Le K, et al. Comparison between PSMA PET/CT and MRI for Characterizing Hepatocellular carcinoma: A Real-World Study. *Tomography.* 2023 Feb 1;9(1):130–8.
98. Ozkan E, Demir B, Oz DK, Soydal C, Dursun E, Celebioglu EC, et al. Demonstration of therapy response to radioembolization with 90Y resin microspheres on 68Ga-PSMA

PET/MRI in a patient with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;

99. Ingenerf M, Grawe F, Winkelmann M, Karim H, Ruebenthaler J, Fabritius MP, et al. Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: Identification of prognostic parameters at 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Diagn Interv Imaging*. 2023;
100. Ingenerf M, Kiesl S, Karim S, Beyer L, Ilhan H, Rübenthaler J, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE). *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 1;13(17).
101. Köhler M, Harders F, Lohöfer F, Paprottka PM, Schaarschmidt BM, Theysohn J, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization. *J Clin Med*. 2019 Jan 1;9(1).
102. Schütte K, Schinner R, Fabritius MP, Möller M, Kuhl C, Iezzi R, et al. Impact of Extrahepatic Metastases on Overall Survival in Patients with Advanced Liver Dominant Hepatocellular Carcinoma: A Subanalysis of the SORAMIC Trial. *Liver Cancer*. 2020 Dec 1;9(6):771.
103. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GKY, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT-part 2: Dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013 Jul 25;3(1):1–27.
104. Das A, Riaz A, Gabr A, Ali R, Mora R, Al Asadi A, et al. Safety and efficacy of radioembolization with glass microspheres in hepatocellular carcinoma patients with elevated lung shunt fraction: analysis of a 103-patient cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Apr 1;47(4):807–15.
105. Salem R, Parikh P, Atassi B, Lewandowski RJ, Ryu RK, Sato KT, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol*. 2008 Oct;31(5):431–8.
106. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation Segmentectomy: Potential Curative Therapy for Early Hepatocellular Carcinoma. *Radiology*. 2018 Jun 1;287(3):1050–8.

107. Meiers C, Taylor A, Geller B, Toskich B. Safety and initial efficacy of radiation segmentectomy for the treatment of hepatic metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Apr 1;9(2):311.
108. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, Fischman AM, Patel RS, Nowakowski FS, et al. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2018 Jan 1;29(1):30-37.e2.
109. Najafi A, Binkert CA. Transarterial Radioembolization to Impact Liver Volumetry: When and How. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Nov 1;45(11):1646–50.
110. Addeo P, de Mathelin P, De Marini P, Greget M, Bachellier P. Sequential Y90 liver radioembolization and portal vein embolization: an additional strategy to downstage liver tumors and to enhance liver hypertrophy before major hepatectomies. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Dec 1;408(1).
111. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in western adults. *Liver Transplantation*. 2002;8(3):233–40.
112. 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. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Aug;17(8):1251–78.
113. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. 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 May 1;48(5):1570–84.
114. Garin E, Lenoir L, Edeline J, Laffont S, Mesbah H, Porée P, et al. Boosted selective internal radiation therapy with 90Y-loaded glass microspheres (B-SIRT) for hepatocellular carcinoma patients: a new personalized promising concept. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40(7):1057–68.
115. Garin E, Rolland Y, Edeline J, Icard N, Lenoir L, Laffont S, et al. Personalized dosimetry with intensification using 90Y-loaded glass microsphere radioembolization induces prolonged overall survival in hepatocellular carcinoma patients with portal vein thrombosis. *J Nucl Med*. 2015 Mar 1;56(3):339–46.

116. Salem R, Padia SA, Lam M, Bell J, Chiesa C, Fowers K, et al. Clinical and dosimetric considerations for Y90: recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul 1;46(8):1695–704.
117. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, Soulen MC, Thurston KG, Goin KA, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S194-205.
118. Padia SA, Johnson GE, Agopian VG, DiNorcia J, Srinivasa RN, Sayre J, et al. Yttrium-90 radiation segmentectomy for hepatic metastases: A multi-institutional study of safety and efficacy. *J Surg Oncol*. 2021 Jan 1;123(1):172–8.
119. Lewandowski RJ, Memon K, Mulcahy MF, Hickey R, Marshall K, Williams M, et al. Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Oct 1;41(10):1861–9.
120. Palard X, Edeline J, Rolland Y, Le Sourd S, Pracht M, Laffont S, et al. Dosimetric parameters predicting contralateral liver hypertrophy after unilobar radioembolization of hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar 1;45(3):392–401.
121. Chiesa C, Mira M, Bhoori S, Bormolini G, Maccauro M, Spreafico C, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y glass microspheres: treatment optimization using the dose-toxicity relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Dec 1;47(13):3018–32.
122. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on 99mTc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med*. 2012 Feb 1;53(2):255–63.
123. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, et al. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with 90Y in the SARA Study. *Radiology*. 2020 Sep 1;296(3):673–84.
124. Van Den Hoven AF, Rosenbaum CENM, Elias SG, De Jong HWAM, Koopman M, Verkooijen HM, et al. Insights into the Dose-Response Relationship of Radioembolization with Resin 90Y-Microspheres: A Prospective Cohort Study in

- Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Nucl Med*. 2016 Jul 1;57(7):1014–9.
125. 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Oct 1;102(2):451–61.
 126. 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. *Med Phys*. 2019 Dec 1;46(12):5403–6.
 127. Lhommel R, Goffette P, Van Den Eynde M, Jamar F, Pauwels S, Bilbao JI, et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(10):1696.
 128. 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. *PLoS One*. 2013 Feb 6;8(2).
 129. 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(1):24–31.
 130. Eldib M, Oesingmann N, Faul DD, Kostakoglu L, Knešaurek K, Fayad ZA. Optimization of yttrium-90 PET for simultaneous PET/MR imaging: A phantom study. *Med Phys*. 2016 Aug 1;43(8):4768–74.
 131. Ting CH, Lin KH, Chiu CH, Lee RC, Huang WS. Simultaneous Time-of-Flight PET/MR Identifies the Hepatic 90Y-Resin Distribution After Radioembolization. *Clin Nucl Med*. 2020 Feb 1;45(2):e92–3.
 132. Maughan NM, Eldib M, Faul D, Conti M, Elschot M, Knešaurek K, et al. Multi institutional quantitative phantom study of yttrium-90 PET in PET/MRI: the MR-QUEST study. *EJNMMI Phys*. 2018 Dec 1;5(1).
 133. Feely M, Tondon R, Gubbiotti M, Stashek KM, Numbere N, Huber AR, et al. Gastrointestinal Tract Injury by Yttrium-90 Appears Largely Restricted to Resin

Microspheres But Can Occur Years After Embolization. *Am J Surg Pathol*. 2022 Sep 1;46(9):1234–40.

134. Wright CL, Werner JD, Tran JM, Gates VL, Rikabi AA, Shah MH, et al. Radiation pneumonitis following yttrium-90 radioembolization: case report and literature review. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 May;23(5):669–74.
135. Lin M. Radiation pneumonitis caused by yttrium-90 microspheres: radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;162(6):1300–2.
136. Kim HC, Kim GM. Radiation pneumonitis following Yttrium-90 radioembolization: A Korean multicenter study. *Front Oncol*. 2023 Jan 16;13.
137. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 2008 Apr 1;112(7):1538–46.
138. Lüdecke, Ben-Shachar, Patil & Makowski. Extracting, Computing and Exploring the Parameters of Statistical Models using R. CRAN [Internet]. 2020.
139. Gallucci M. Model goodness of fit in GAMLj [Internet]. 2020.
140. Gallucci M. GAMLj: General analyses for linear models [Internet]. 2019.
141. R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing [Internet]. 2022.
142. The jamovi project. jamovi [Internet]. 2023.
143. Doyle PW, Workman CS, Shah N, McGonigle TW, Grice J V., Huang S, et al. Predictive Partition Dosimetry and Outcomes after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization of Colorectal Cancer Metastatic to the Liver: A Retrospective Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2023;34(12).
144. Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, Lim GKY, Yan J, Townsend DW, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT - part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res*. 2013;3(1):57.
145. Romanò C, Mazzaglia S, Maccauro M, Spreafico C, Gabutti A, Maffi G, et al. 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 (Basel)*. 2022 Feb 1;14(4).

146. Jadoul A, Bernard C, Lovinfosse P, Gérard L, Lilet H, Cornet O, et al. Comparative dosimetry between 99mTc-MAA SPECT/CT and 90Y PET/CT in primary and metastatic liver tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Apr 1;47(4):828–37.
147. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Monteiro MS, Bize P, et al. 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 Nov 1;57(11):1672–8.
148. Doppler M, Reincke M, Bettinger D, Vogt K, Weiss J, Schultheiss M, et al. Predictive Value of [99mTc]-MAA-Based Dosimetry in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with [90Y]-TARE: A Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 1;13(14).
149. Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Wasan H, et al. The role of early ¹⁸F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after ⁹⁰Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Sep;39(9):1391–9.
150. Soydal C, Kucuk ON, Gecim EI, Bilgic S, Elhan AH. The prognostic value of quantitative parameters of 18F-FDG PET/CT in the evaluation of response to internal radiation therapy with yttrium-90 in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Nucl Med Commun*. 2013 May;34(5):501–6.
151. Janowski E, Timofeeva O, Chasovskikh S, Goldberg M, Kim A, Banovac F, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases in KRAS wild-type and mutant patients: Clinical and ccfDNA studies. *Oncol Rep*. 2017 Jan 1;37(1):57–65.
152. Lahti SJ, Xing M, Zhang D, Lee JJ, Magnetta MJ, Kim HS. KRAS Status as an Independent Prognostic Factor for Survival after Yttrium-90 Radioembolization Therapy for Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Aug 1;26(8):1102–11.
153. Villalobos A, Arndt L, Cheng B, Dabbous H, Loya M, Majdalany B, et al. Yttrium-90 Radiation Segmentectomy of Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study of the Effectiveness, Safety, and Dosimetry of Glass-Based versus Resin-Based Microspheres. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Jul 1;34(7):1226–34.
154. Milano A, Capotosti A, Zagaria L, Perotti G, Rizzo A, Longo V, et al. Dose-response Analysis in Hepatic Tumors Treated with 90Y-TARE According to a Personalized

Dosimetric Workflow: Preliminary Results. *Curr Radiopharm*. 2023 Jun 9;16(4):326–36.

155. Maxwell AWP, Mendoza HG, Sellitti MJ, Camacho JC, Deipolyi AR, Ziv E, et al. Optimizing ⁹⁰Y particle density improves outcomes after radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022 Jul 1;45(7):958.
156. Rhee S, Kim S, Cho J, Park J, Eo JS, Park S, et al. Semi-Quantitative Analysis of Post-Transarterial Radioembolization (⁹⁰Y) Microsphere Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography (PET/CT) Images in Advanced Liver Malignancy: Comparison With (^{99m}Tc) Macroaggregated Albumin (MAA) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Mar 1;50(1):63–9.
157. Richetta E, Pasquino M, Poli M, Cutaia C, Valero C, Tabone M, et al. PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin ⁹⁰Y microspheres: Comparison with pre-treatment SPECT-CT ^{99m}Tc-MAA results. *Phys Med*. 2019 Aug 1;64:16–23.
158. Kafrouni M, Allimant C, Fourcade M, Vauclin S, Guiu B, Mariano-Goulart D, et al. Analysis of differences between ^{99m}Tc-MAA SPECT- and ⁹⁰Y-microsphere PET-based dosimetry for hepatocellular carcinoma selective internal radiation therapy. *EJNMMI Res*. 2019 Dec 1;9(1).
159. Engur CO, Ozguven S, Soydemir E, Eryuksel E, Sen F, Turoglu HT, et al. The evaluation of DLCO changes in patients with relatively higher lung shunt fractions receiving TARE. *Ann Nucl Med*. 2023 Feb 1;37(2):131–8.
160. Stella M, van Rooij R, Lam MGEH, de Jong HWAM, Braat AJAT. Lung Dose Measured on Postradioembolization ⁹⁰Y PET/CT and Incidence of Radiation Pneumonitis. *J Nucl Med*. 2022 Jul 1;63(7):1075–80.
161. Choi R, Lee M, Choi JW, Kim HC. Safety of Radioembolization via the Cystic Artery in Patients with Hepatocellular Carcinoma and Parasitized Arterial Supply. *J Vasc Interv Radiol*. 2023 Oct 1;34(10):1802–8.
162. Padia SA, Johnson GE, Lewandowski RJ, Gabr A, Toskich BB. Transarterial Yttrium-90 Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma Perfused by the Cystic Artery: Multi-institutional Feasibility Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Dec 1;31(12):2022–7.

163. Leong QM, Lai HK, Lo RGH, Teo TKB, Goh A, Chow PKH. Radiation dermatitis following radioembolization for hepatocellular carcinoma: a case for prophylactic embolization of a patent falciform artery. *J Vasc Interv Radiol*. 2009 Jun;20(6):833–6.
164. Huang HL, Venkatanarasimha N, Chan CY. Imaging and Treatment of Post-90Y Radioembolization Radiation Dermatitis. *Clin Nucl Med*. 2019 Mar 1;44(3):e140–3.
165. Schelhorn J, Ertle J, Schlaak JF, Mueller S, Bockisch A, Schlosser T, et al. Selective internal radiation therapy of hepatic tumors: procedural implications of a patent hepatic falciform artery. *Springerplus*. 2014 Sep 24;3(1):1–5.
166. Yim SY oung, Kim JD ong, Jung JY ong, Kim CH a., Seo YS eok, Yim HJ oon, et al. Gastrectomy for the treatment of refractory gastric ulceration after radioembolization with 90Y microspheres. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Sep 1;20(3):300–5.
167. Sun B, Lapetino SR, Diffalha SAL, Yong S, Gaba RC, Bui JT, et al. Microvascular injury in persistent gastric ulcers after yttrium-90 microsphere radioembolization for liver malignancies. *Hum Pathol*. 2016 Apr 1;50:11–4.
168. Lam MGEH, Banerjee S, Louie JD, Abdelmaksoud MHK, Iagaru AH, Ennen RE, et al. Root cause analysis of gastroduodenal ulceration after yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Dec;36(6):1536–47.
169. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JI, Coldwell DM, Flamen P, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology*. 2017 Sep 1;66(3):969–82.
170. Lam MGEH, Louie JD, Iagaru AH, Goris ML, Sze DY. Safety of repeated yttrium-90 radioembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013 Oct;36(5):1320–8.
171. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodríguez-Fraile M, Rodríguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1078–87.
172. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, Nutting C, Sangro B, Wertman D, et al. Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Aug 1;74(5):1494–500.

173. Lescure C, Estrade F, Pedrono M, Campillo-Gimenez B, Le Sourd S, Pracht M, et al. ALBI Score Is a Strong Predictor of Toxicity Following SIRT for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 1;13(15).
174. van Doorn DJ, Hendriks P, Burgmans MC, Rietbergen DDD, Coenraad MJ, van Delden OM, et al. Liver Decompensation as Late Complication in HCC Patients with Long-Term Response following Selective Internal Radiation Therapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Nov 1;13(21).
175. Watanabe M, Grafe H, Theysohn J, Schaarschmidt B, Ludwig J, Jochheim L, et al. Voxel-Based Dosimetry Predicts Hepatotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Patients Undergoing Radioembolization with ⁹⁰Y Glass Microspheres. *J Nucl Med*. 2023 Jul 1;64(7):1102–8.