

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

**⁹⁰Y MİKROKÜRE TEDAVİSİNDE ANJİYOJENİK FAKTÖR
DÜZEYLERİ İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Emin MAVİ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2022**

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

**⁹⁰Y MİKROKÜRE TEDAVİSİNDE ANJİYOJENİK FAKTÖR
DÜZEYLERİ İLE PROGNOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet Emin MAVİ

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Fani BOZKURT

ANKARA
2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında değerli katkı, emek ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, uzmanlık eğitimim sürecinde her türlü alanda bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Fani BOZKURT'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sürecinde değerli çok değerli desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Bilge VOLKAN SALANCI başta olmak üzere, çalışmamın çeşitli kısımlarındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. İncilay LAY, Dr. Öğretim Üyesi Fatma Gonca ELDEM, Prof. Dr. Şuayib YALÇIN, Prof. Dr. Bora PEYNİRCİOĞLU ve Prof. Dr. Erdem KARABULUT'a teşekkür ederim.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden ayrı ayrı çok değerli bilgiler öğrendiğim, uzmanlık hayatım boyunca iyi hekimlik açısından örnek almaya devam edeceğim çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ömer UĞUR, Prof. Dr. Belkis ERBAŞ, Prof. Dr. Meltem ÇAĞLAR TUNCALI, Prof. Dr. Eser LAY ERGÜN, Prof. Dr. Pınar ÖZGEN KIRATLI ve Prof. Dr. Murat TUNCEL'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma hastalarından kan örneği toplama aşamasında değerli emekleri için Bölüm 90 hemşirelerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Tuğçe TELLİ, Dr. Zeynep IŞIK, Dr. Başak SOYDAŞ TURAN, Dr. Gürsan KAYA, Dr. Hasan PALA, Dr. Cansu GÜNEŞ , Dr. Oğuz KODAZ, Dr. Cem TÜRKAN ve Dr. Yahya ERYILMAZ'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, sevgi ve destekleriyle bugünlere gelmemde değer biçilemez katkılarından dolayı annem Rahime MAVİ ve babam Ünal MAVİ ve canım kardeşlerim Bilge ve Havva'ya sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan hayat arkadaşım, çok sevgili eşim Derya GÖKÇİL MAVİ'ye anlayışından ve desteğinden dolayı sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Mavi M.E., ⁹⁰Y Mikroküre Tedavisinde Anjiyojenik Faktör Düzeyleri ile Prognoz Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Anjiyojenez kanser oluşumunda kritik bir süreç olup; tümör büyümesi, invazyonu ve metastaz potansiyeli için en önemli belirleyicilerden birisidir. ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde hasta seçimi ve prognostayini için daha iyi belirteçlere ihtiyaç vardır ve anjiyojenik faktörler bu bağlamda oldukça umut vericidir. Bu çalışmanın amacı ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde dolaşımdaki anjiyojenik belirteç bazal düzeylerinin ve tedavi sonrası değişimlerinin prognostik önemini araştırılmasıdır. Çalışmaya primer ve metastatik karaciğer kanserli 22 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalardan tedaviden önceki gün ve tedavi sonrası 1,7 ve 30.günlerde kan örnekleri toplanmış ve bu örneklerden farklı anjiyojenik belirteçlerin (IL-6, IL-8, Ang-2, osteopontin, VEGF-A, HGF, PDGF-BB) düzeyleri ölçülmüştür. Tüm hastalara tedavi yanıtı değerlendirilmesi için anatomik (BT ve/veya MRG) ve moleküler ([¹⁸F]FDG PET-BT) görüntülemeler uygulanmış olup, genel sağ kalım süreleri, tedavi uygulanan karaciğer alanında erken tedavi yanıtları, tedavi alanın dışında kalan karaciğerde ve karaciğer dışında progresyon durumları mRECIST ve PERCIST kriterleri ve klinik takip ile belirlenmiştir. Çalışmada tedavi uygulanan karaciğer alanında hastalık kontrolü sağlanan (kısmi yanıt ve stabil hastalık), hedef dışı progresyon saptanmayan ve ekstrahepatik progresyon saptanmayan hastaların genel sağkalım süreleri diğer hastalardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tedavi alanı dışında progresyon gelişen hastalarda tedavi sonrası 1. ve 7. günlerdeki Ang-2 düzeyleri, progresyon saptanmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Osteopontin 30. gün düzeyleri karaciğer dışında progresyon saptanan hastalarda saptanmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ang-2 düzeylerinin mutlak düzeylerinin yanı sıra tedavi öncesinden 1. güne ve 1. günden 30. güne değişim oranları tedavi alanı dışındaki karaciğerde progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Benzer şekilde, tedavi edilen karaciğer bölgesinde hastalık kontrolü sağlanan ve sağlanmayan hastalar arasında PDGF-BB düzeylerinin tedavi öncesinden 1. güne değişim oranları anlamlı olarak fark göstermektedir. Sonuç olarak; ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde Ang-2,

osteopontin ve PDGF-BB prognoz ön görüsü için ümit vadeden belirteçler olup, Ang-2 ve osteopontinin ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası çeşitli zamanlardaki mutlak düzeyleri ile Ang-2 ve PDGF-BB'nin tedavi sonrası çeşitli zaman aralıklarındaki değişim oranları farklı prognoz gösteren hastaları başarılı şekilde ayırt edebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Y90 mikroküre, anjiyogenez, Ang-2, osteopontin, PDGF



ABSTRACT

MAVİ M.E., Investigation of Prognostic Significance of Angiogenic Marker Levels in ⁹⁰Y Microsphere Treatment, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Department of Nuclear Medicine, Ankara, 2022. Tumor angiogenesis is a crucial process in cancer and one of the main determinants of the growth, invasion and metastasis potential of the tumor. Better-performing markers are needed for patient selection and prognosis estimation in ⁹⁰Y microsphere treatment and angiogenic factors are quite promising in this context. Aim of this prospective study was to evaluate the angiogenic response and to analyze the prognostic value of circulating angiogenic factor levels and their changes after ⁹⁰Y microsphere treatment. Twenty-two patients with primary or metastatic liver cancer were included in this study. Blood samples were collected from all patients at different time points (on the day before the treatment and days 1, 7 and 30 after treatment) and levels of some angiogenic factors (IL-6, IL-8, Ang-2, osteopontin, VEGF-A, HGF, PDGF-BB) were measured from these samples. All patients underwent anatomic (CT and/or MRI) and molecular ([¹⁸F]FDG PET/CT) imaging to assess therapy response and overall survival, early treatment responses in treated liver region, progression status in non-treated liver region and extrahepatic regions were analysed with the use of mRECIST and PERCIST criteria along with clinical follow-up. The results showed that overall survival times of patients with disease control (partial response and stable disease) in treated liver region, without progression in non-treated liver region and without progression in any extrahepatic region were significantly longer than that of other patients. Ang-2 levels on days 1 and 7 were significantly lower in patients with progression in non-treated liver region. Osteopontin levels at day 30 were significantly higher in patients with extrahepatic progression. Percentage ratio of the changes in Ang-2 levels from baseline to day 1 and from day 1 to day 30 were significantly different between patients with and without progression in non-treated liver regions. Likewise, ratio of the changes in PDGF-BB levels from baseline to day 1 were significantly different between patients with and without progression in non-treated liver regions. In conclusion; Ang-2, osteopontine and PDGF-BB may have an impact for prognostic assessment in ⁹⁰Y microsphere therapy, where circulating levels of

Ang-2 and osteopontin at different time points and percentage ratio of change in Ang-2 and PDGF-BB levels among different time points after ^{90}Y microsphere treatment can perform well to differentiate patients with respect to prognosis.

Keywords: Y90-microsphere, angiogenesis, Ang-2, osteopontin, PDGF



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tümöral Anjiyojenez ve Anjiyojenik Belirteçler	3
2.2. Karaciğer Malignitelerinin Transarteriyal Tedavileri ve Anjiyojenez	5
2.3. ⁹⁰ Y Mikroküre Tedavisi	9
2.3.1. Genel Bilgiler	9
2.3.2. Kontrendikasyonlar	10
2.3.3. Tedavi Öncesi Değerlendirme	12
2.3.4. Tedavi Sırasında ve Sonrasında Görüntüleme	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	14
3.1. Hastalar ve ⁹⁰ Y Mikroküre Tedavisi	14
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Anjiyojenik Belirteç Düzeylerinin Ölçümü	17
3.3. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi	18
3.4. İstatistiksel Analiz	19
4. BULGULAR	21
4.1. Hastalar	21
4.2. Tedavi Yanıtı ve Sağkalım	22
4.3. Anjiyojenik Belirteç Analizleri	27
4.3.1. Belirteç Düzeyleri	27
4.3.2. Belirteç Düzeylerinin Zamansal Değişim Oranları ile İlgili Analizler	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Ek-2: Bütün hastaların günler arası belirteç düzeyindeki yüzdesel (%) değişim oranları

Ek-3: Oluşturulan hasta gruplarının, kan örneği toplanan bütün günler arasında belirteç düzeylerinde meydana gelen değişimlerin yüzdesel (%) oranları açısından karşılaştırmaları



SİMGELER ve KISALTMALAR

[¹⁸F]FDG	: F18 ile işaretli florodeoksiglukoz
[^{99m}Tc]Tc-MAA	: teknesyum-99m ile işaretli makroagrega albümin
BT	: bilgisayarlı tomografi
Ang-2	: anjiyopietin-2
EGF	: epidermal büyüme faktörü
FGF	: fibroblast büyüme faktörü
HAPS	: hepatic arter perfüzyon sintigrafisi
HCC	: hepatoselüler karsinom
HGF	: hepatosit büyüme faktörü
IFN	: interferon
IGF	: insüline benzer büyüme faktörü
IL-12	: interlökin-12
IL-3	: interlökin-3
IL-4	: interlökin-4
IL-6	: interlökin-6
IL-8	: interlökin-8
mKRK	: metastatik kolorektal karsinom
mRECIST	: Solid Tümörlerde Modifiye Yanıt Değerlendirme Kriterleri
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
PDGF	: platelet kaynaklı büyüme faktörü
PEDF	: pigment epiteli kaynaklı faktör
PECAM-1	: platelet endotel hücre adhezyon molekülü-1

PERCIST	: Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri
PET-BT	: pozitron emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi
PIGF	: plasental büyüme faktörü
SDF-1a	: stromal hücre kaynaklı faktör-1a
SPECT-BT	: tek foton emisyon tomografisi bilgisayarlı tomografi
TAKE	: transarteriyal kemoembolizasyon
TAE	: transarteriyal embolizasyon
TARE	: transarteriyal radyoembolizasyon
TGF	: transforme edici büyüme faktörü
TNF	: tümör nekroz faktörü
Tsp	: trombospondin
VEGF	: vasküler endotelyal büyüme faktörü
⁸⁹Y	: itriyum-89
⁹⁰Y	: itriyum-90

ŞEKİLLER

Şekil 3.1 HCC tanılı örnek bir hastaya ait hepatik arter perfüzyon sintigrafisinin planar anterior tüm vücut (A) ve transaksiyal [^{99m} Tc]Tc-MAA SPECT-BT (B) füzyon görüntüleri.....	15
Şekil 3.2 HCC tanılı örnek bir hastaya ait planar anterior ⁹⁰ Y bremsstrahlung (A) ve transaksiyel ⁹⁰ Y PET-BT füzyon (B) görüntüleri	15
Şekil 3.3 Çalışma akış şeması.....	17
Şekil 3.4 Mide kanserinin karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer sağ loba yönelik ⁹⁰ Y mikroküre tedavisi uygulanmış bir hastaya ait tedavi öncesi [¹⁸ F]FDG PET-BT (A), tedaviden bir gün sonraki ⁹⁰ Y PET-BT (B) ve tedavi sonrası 1. ay [¹⁸ F]FDG PET-BT (C) füzyon görüntüleri. Sağ lobda tedavi alanındaki iki lezyonda (beyaz ok başları) PERCIST kriterlerine göre parsiyel yanıt elde edilmiştir. Segment 4 yerleşimli olup tedavi alanı dışında kalan lezyon (beyaz ok) ise PERCIST kriterlerine göre stabil olarak değerlendirilmiştir.	19
Şekil 4.1 Genel sağkalım Kaplan-Meier eğrisi.....	24
Şekil 4.2 Hedef karaciğerde yanıt izlenen ve izlenmeyen hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri.....	25
Şekil 4.3 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri.....	26
Şekil 4.4 Ekstrahepatik progresyon saptanan ve saptanmayan hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri	26
Şekil 4.5 Hedef dışı progresyon saptanmayan ve saptanan hastalarda Ang-2 düzeylerinin kan alınma zamanlarında göre kutu grafiği ile gösterimi (Tedavi öncesi anlamlı fark yok iken, tedavi sonrası 1. gün [p=0,019] ve 7. gün [p=0,02] düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır).....	28
Şekil 4.6 Ekstrahepatik progresyon saptanmayan ve saptanan hastalarda osteopontin düzeylerinin kan alınma zamanlarına göre kutu grafiği ile gösterimi (Sadece tedavi sonrası 30. gündeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır [p=0,041]).	29
Şekil 4.7 PDGF-BB düzeylerinin tedavi sonrası 1. Günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının grafiksel gösterimi.	30
Şekil 4.8 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda PDGF-BB düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,017).	31
Şekil 4.9 Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. Günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının grafiksel gösterimi.	32
Şekil 4.10 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,029).	32
Şekil 4.11 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,041).	34

TABLÖLAR

Tablo 2.1 Pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik belirteçler.....	4
Tablo 2.2 ⁹⁰ Y Mikrokürelerin Özellikleri.....	11
Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	21
Tablo 4.2 PERCIST ve mRECIST kriterlerine göre hedef yanıt ile hedef dışı ve ekstrahepatik progresyon durumları.....	23
Tablo 4.3 Hedef yanıtları ile hedef dışı ve ekstrahepatik progresyon durumları	24
Tablo 5.1 ⁹⁰ Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik belirteçler üzerine çalışmalar	36



1. GİRİŞ

İtriyum-90 (^{90}Y) mikroküre tedavisi; primer veya metastatik karaciğer tümörü tanısı olup, cerrahi tedavisi tıbben mümkün olmayan hastalarda, endikasyon dahilinde, karaciğere yönelik intraarteryal yoldan uygulanan bir lokal radyonüklid tedavi yöntemidir (1).

Anjiyojenez mevcut kan damarlarından yeni damarların oluşmasıdır. Bu süreç kanser gelişimi, büyümesi ve metastazı için önemli ve gerekli bir süreçtir. Anjiyojenik büyüme faktörleri ise bu süreçte endotelial hücrelerin ve anjiyojenezi destekleyen diğer hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını indükleyen doğal moleküllerdir (2-4). Dolaşımdaki anjiyojenik büyüme faktörlerinin ölçümünün anjiyojenik aktivasyon derecesini yansıtabileceği ve hastalık progresyonuna dair yeni bir anlayış ortaya koyabileceği konusunda hipotezler ortaya atılmıştır. ^{90}Y mikroküre tedavisinde de periferik kan dolaşımındaki anjiyojenik belirteçlerin tedavi yanıtı ile ilişkisi olabileceği yönünde hipotezler öne sürülmüş ve bunu araştırmaya yönelik sınırlı sayıda çalışma literatürde yer almıştır (5-7).

^{90}Y mikroküre tedavisinde hasta grupları görünürde oldukça homojen olmalarına rağmen tedavi yanıtları belirgin farklılıklar göstermekte olup, tedavi öncesinde tedavi yanıtını ön gören faktörler yeterli değildir. Tedavi algoritmalarının her bir hasta özelinde optimize edilmesi için güvenilir prognostik faktörlere ve belirteçlere ihtiyaç vardır. ^{90}Y mikroküre tedavisi uygulamasında tedavi etkinliği ve güvenilirliği için bu tedaviden fayda görmesi öngörülen en uygun hasta grubunun seçilebilmesi büyük önem arz etmektedir. Tedavi yanıtını ön görmede önemli olan prognostik faktörlerin ve belirteçlerin belirlenmesi sayesinde, bu tedavi yaklaşımından yeterince fayda görmeyebilecek hastaların gereksiz tedavi almasının engellenebileceği; ve dolayısı ile oldukça maliyetli olan bu tedavi nedeniyle sağlık sistemine olan ekonomik yükün azaltılabileceği; hastalar için mümkünse yarar sağlayacak başka tedavi modaliteleri için zaman kaybetmeden yönlendirme yapılabileceği ve dolayısıyla hastaların, hasta yakınlarının ve toplumun tüm hastalık sürecinde fiziksel ve ruhsal açılardan daha az yıpranması konusunda destek ve yardımcı olunabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın temel amaçları; ^{90}Y mikroküre tedavisinde farklı hasta gruplarında (primer karaciğer tümörleri ve farklı kanserlerin karaciğer metatazları)

tedavi öncesinde ve sonrasında belirli zaman dilimlerinde çalışma kapsamında planladığımız bazı anjiyojenik belirteçlerin ölçümünü yaparak, olası düzey değişimlerini saptamak, anatomik ve moleküler görüntüleme yöntemleri ile belirlenecek tedavi yanıtı ve prognoz ile ilişkisi olan anjiyojenik belirteçleri ortaya koymaktır. Buna paralel olarak çalışmamızın uzun dönem amaçları, hem hasta seçimi ve prognostik amaçlı kullanılacak anjiyojenik belirteçlerin belirlenmesini sağlamak, bu belirteçler kullanılarak Y-90 mikroküre tedavileri için yeni yaklaşım önerilerinde bulunmak, bu belirteçlerin kullanılarak Y-90 mikroküre tedavisi ile kombine edilmek üzere geliştirilebilecek antianjiyojenik tedaviler için hedef anjiyojenik belirteçlerin belirlenmesi hususunda bilimsel literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tümöral Anjiyojenez ve Anjiyojenik Belirteçler

Anjiyojenez, yeni kan damarlarının oluşmasıdır ve normal şartlarda bu süreç bazı düzenleyici mekanizmalar ile çok sıkı kontrol altındadır. Ancak başta kanser olmak üzere bazı durumlarda bu kontrol bozulmaktadır (2). Tümöral anjiyojenez; birbirine bağlı, ardışık bazı basamaklar sonrası pro-anjiyojenetik mekanizmanın normal şartlarda kendisini dengeleyen anti-anjiyojenetik mekanizmaya üstün gelmesi sonucu tümörü besleyen yeni kan damarlarının oluşması durumudur ve tümör büyümesi, invazyon, metastaz gibi oluşumlar için önemli ve gerekli bir süreçtir. Bu süreç henüz tam olarak anlaşılammış oldukça kompleks bir süreçtir. Büyüyen tümör dokusunda meydana gelen hipoksik durumun neden olduğu adaptif değişimler ve bazı önemli sinyal yollarındaki onkojenik transformasyonların doğurduğu sonuçlar tümöral anjiyojenezde altta yatan temel mekanizmalar olarak öne sürülmüştür (3, 8).

Anjiyojenik belirteçler; gerek tümör hücrelerinden gerekse tümörü infiltre eden makrofaj ve fibroblast gibi hücrelerden kaynaklanan, anjiyojenez sürecinde çok çeşitli roller oynayan endojen moleküllerdir. Çoğunun çalışma mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da birçok anjiyojenik belirteç tanımlanmış olup, anjiyojenezde bu belirteçlerin bazıları aktive edici (pro-anjiyojenik) bazıları ise inhibe edici (anti-anjiyojenik) etki gösterirler (2, 9, 10). Pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik başlıca belirteçler Tablo 2.1’de gösterilmiştir (2, 4, 11, 12).

Anjiyojenezin kanser gelişiminde çok önemli roller oynadığı bilindiğinden, anjiyojenik belirteçlerin periferik dolaşımdaki düzeylerinin anjiyojenik aktivasyonun derecesini yansıtabileceği, bu sayede de söz konusu malign hastalığın prognozu, rekürrensi ve tedavi yanıtını öngörme açısından bilgi sahibi olunabileceği hipotezinden yola çıkılarak gerçekleştirilmiş olan klinik çalışmalar literatürde mevcut olup, birçok kanser türünde farklı anjiyojenik belirteçlerin düzeyleri ile hastalık prognozunu belirleme, rekürrens saptama ve tedavi yanıtı öngörme arasında korele sonuçlar bildirilmiştir (13-20). Bu çalışmaların çoğunda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üzerinden analizler gerçekleştirilmiş olsa da başta anjiyopietin-2 (Ang-2), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) olmak üzere farklı belirteçler de kullanılmıştır. VEGF ailesini VEGF-A, plasental büyüme faktörü (PlGF), VEGF-B, VEGF-C,

VEGF-D, VEGF-E ve bu ligandların reseptörleri olan vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR-1 ve VEGFR-2) oluşturmakta olup; VEGF-A ile VEGFR-2'nin etkileşimi anjiyogenezde en temel belirleyicidir (8, 21).

Tablo 2.1 Pro-anjiyojenik ve anti-anjiyojenik belirteçler

Pro-anjiyojenik Belirteçler	Anti-anjiyojenik Belirteçler
Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	Anjiyostatin
Plasental büyüme faktörü (PlGF)	Endostatin
Fibroblast büyüme faktörü-1,2 (FGF-1, FGF-2)	Prolaktin
Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Trombospondin-1 (Tsp-1)
Hepatosit büyüme faktörü (HGF)	Troponin I
Transforme edici büyüme faktörü (TGF)	İnterferon- α (IFN- α)
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	İnterferon- γ (IFN- γ)
İnsüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1)	Pigment epiteli kaynaklı faktör (PEDF)
Tümör nekroz faktörü (TNF- α)	İnterlökin-12 (IL-12)
İnterlökin-8 (IL-8)	İnterlökin-4 (IL-4)
İnterlökin-6 (IL-6)	Anjiyopoietin-2 (Ang-2)
İnterlökin-3 (IL-3)	Retinoik asit
Osteopontin	
Prostaglandin-E1, E2	

Anjiyogenezin inhibe edilmesi yolu ile tümör progresyonunun engellenebileceği hipotezi ilk olarak 1971 yılında Judah Folkman tarafından ileri sürülmüştür (22). Sonrasında, ilki dolaşımdaki VEGF-A'yı hedefleyen Bevacizumab olmak üzere, hedefledikleri moleküller konusunda oldukça heterojenite gösteren çok sayıda anti-anjiyojenik tedavi yöntemi çeşitli klinik çalışmalar ile test edilmiştir (23-32). Ancak bu anti-anjiyojenik tedaviler tek başında kullanıldıklarında plaseboya karşı

sağkalım avantajı sağlayamadıkları gibi, kemoterapi ile kombine kullanımlarında da sağkalıma katkıları haftalar ile birkaç ay ölçeğini aşamamıştır. Antianjiyojenik tedavinin tek başına kullanıldığında kanser tedavisinde etki gösterememesinin ve süreç içerisinde gelişen tedavi direncinin olası sebepleri olarak; anjiyojenez sürecinin çok karmaşık bir süreç olması nedeniyle tümör dokusunun anjiyojenez için tek bir yöntem ve bir anjiyojenik faktörden ziyade çoklu mekanizmalar kullanıyor olması, mevcut anjiyojenez mekanizmasının malignitenin çeşidine göre farklılıklar göstermesi ve aynı malignite için kanser süreci boyunca anjiyojenez mekanizmasının değişikliğe uğraması, anti-anjiyojenik tedavilerin ise genellikle bir veya birkaç anjiyojenik faktörü hedefleyecek şekilde geliştirilmiş olmaları gibi hipotezler mevcuttur (33).

Başta anti-VEGF tedaviler olmak üzere anti-anjiyojenik tedavilere karşı gelişen direncin altta yatan mekanizmasını daha iyi anlayabilmek ve tedavi sürecinde prognoz ve tedavi yanıtı öngörmede biyobelirteç olarak kullanılacak anjiyojenik faktörü saptayabilmek için dolaşımdaki anjiyojenik belirteç düzeylerinin ölçülerek prognoz ve tedavi yanıtı ile korelasyonunun araştırıldığı klinik çalışmalar literatüre sunulmuştur (29, 34-40). Bu çalışmalarda farklı malignite türlerinde çeşitli anjiyojenik belirteçlerin periferik dolaşımdaki düzeyleri ve bu düzeylerdeki değişimler ile tedavi yanıtları arasında anlamlı korelasyonlar bildirilmiştir.

2.2. Karaciğer Malignitelerinin Transarteriyel Tedavileri ve Anjiyojenez

Karaciğer malignitelerine yönelik transarteriyel tedavi uygulamaları genel olarak dört başlıkta incelenebilir (1, 41-43):

a) Transarteriyel Kemoinfüzyon (TAKİ): Lipiodol içerisinde süspanse edilmiş kemoterapötik ilacın kateter yardımı ile direkt olarak hepatik arterden uygulandığı tedavi yöntemidir. Bu modalitede kemoterapötik ilacı içeren süspanسیون dışında herhangi bir embolizan madde uygulanmaz. TAKİ diğer transarteriyel tedavi yöntemlerine göre günümüzde daha az kullanılmaktadır.

b) Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE): Konvansiyonel TAKE (cTAKE) ve ilaç elute eden tanecikli TAKE (DEB-TAKE) olmak üzere iki çeşidi vardır. cTAKE'de lipiodol içerisinde süspanse edilmiş kemoterapötik ilaç, bu süspanسیونun hedef arterlerde hapsolmasını sağlayan başka bir embolizan madde ile birlikte veya art arda kateter yardımı ile direkt olarak hepatik arterden enjekte edilir.

DEB-TAKE'de ise kemoterapötik ilacın yavaş salınımına izin veren embolizan mikroküreler kullanılır.

c) Transarteriyel Embolizasyon (TAE): Bland embolizasyon olarak da bilinir. Bu yöntemde kateter yardımıyla ilgili hepatik arter dalına embolizan madde enjekte edilir ve tümörü besleyen arteriyel kan akışı kesilerek tedavi sağlanmaya çalışılır.

d) Transarteriyel Radyoembolizasyon (TARE): Selektif internal radyoterapi (SIRT) olarak da bilinir. İlk olarak 1986'da lipiodol ile karıştırılmış iyot-131 (I-131)'in transarteriyel uygulaması şeklinde ortaya çıkmış olup, daha sonra çeşitli radyonüklidlerin çeşitli formlarda uygulanması ile zaman içerisinde gelişen ve değişen bir tedavi yöntemidir. Ancak günümüzde ağırlıklı olarak ⁹⁰Y ile işaretlenmiş resin veya cam mikrokürelerin kullanıldığı bir modalite haline almış olup, radyomikroküre veya ⁹⁰Y mikroküre tedavisi olarak da adlandırılmaktadır.

TAKE ve TAE uygulamalarında kullanılan embolik madde, gerek tümörde gerek ise tedavi hedef alanına dahil olan karaciğer dokusunda neden olduğu yoğun iskemiye ikincil hipoksik bir ortam oluşturmaktadır. Bu oluşan hipoksinin anjiyojenezi tetikleyeceği ve çeşitli proanjiyojenik belirteçlerin üretiminde artışa sebep olacağı; bu durumun da hastalık progresyonuna katkı sağlayacağı hipotezinden yola çıkılarak birçok klinik çalışmada başta anjiyojenezin baş aktörü olarak kabul edilen VEGF olmak üzere çeşitli anjiyojenik belirteçlerin periferik dolaşımdaki düzeylerinin değişimi ile tedavi yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırılmıştır (44-52). Bu çalışmalarda TAKE ve TAE tedavileri sonrası başta VEGF olmak üzere çeşitli proanjiyojenik belirteçlerin periferik dolaşımdaki seviyesinde artış olduğu ve bu artışın radyolojik yanıt, metastaz gelişimi ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular ışığında, antianjiyojenik tedavilerin TAKE ile kombine edildiğinde TAKE'nin neden olduğu anjiyojenik etkiyi baskılayacağı, bunun da tedavi sonuçlarını iyileştireceği hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak randomize klinik çalışmalarda TAKE'ye sorafenib eklenmesinin tedavi sonuçlarında anlamlı bir iyileşmeye neden olmadığı gösterilmiştir (53-56).

Periferik dolaşımdaki anjiyojenik belirteç düzeylerinin ve ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası bu düzeylerdeki değişimin tedavi yanıtı ile ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma da literatürde mevcuttur:

Carpizo ve ark.(5) ⁹⁰Y resin mikroküre tedavisi verilmiş olan, 15'i metastatik kolorektal karsinom (mKRK) ve 7'si hepatoselüler karsinom (HCC) tanılı olmak üzere toplam 22 hastanın dahil edildiği bir grupta, farklı zaman dilimlerinde (tedavi öncesi, 6.saat ve 3., 14., 30., 60., 90., 120. günler) çeşitli anjiyojenik belirteçlerin (VEGF, Ang-2, FGF, HGF, PDGF-BB, Tsp-1, follistatin, leptin, IL-8, platelet endotel hücre adezyon molekülü [PECAM-1]) değişimini araştırmıştır. Her belirteçte farklı oranda olmak üzere toplamda hastaların %36-82'sinde tedavi sonrası bazal seviyelere göre %50'den fazla artış saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar sağ kalım sürelerine göre kısa sağ kalımlı (<6 ay) ve uzun sağ kalımlı (>6ay) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Tedavi öncesi Ang-2 ve IL-8 düzeyleri, kısa sağkalımlı grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,033 ve p:0,041). Ayrıca VEGF'nin 14. günde, Ang-2'nin 6. saatte ve 3. günde, PDGF-BB'nin 3. günde ve 14. günde geçici artışlarının daha kısa sağkalım ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Rosenbaum ve ark.(6) ⁹⁰Y resin mikroküre tedavisi verilmiş olan 42 mKRK tanılı hastanın dahil edildiği bir grupta, farklı zaman dilimlerinde (tedavi öncesi, tedaviden hemen sonra ve 1,3,7,30'uncu günler) çeşitli anjiyojenik belirteçlerin (VEGF, Ang-2, bFGF, PDGF-BB, stromal hücre kaynaklı faktör-1 [SDF-1a], Tsp-1) değişimini araştırmışlar ve tedavi sonrası VEGF, HGF ve Ang-2'nini düzeylerinde artış saptamışlardır. Hastalar 1.ay radyolojik takiplerindeki tedavi yanıt durumlarına göre yanıt vermeyenler (progresif hastalık) ve yanıt verenler (progresif hastalık dışındakiler) olarak gruplanmıştır. VEGF artışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmazken (p:0,28), 3. ve 7.günlerdeki Ang-2 ve HGF düzeyleri yanıtlu grupta yanıtsızlara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,01 ve p:0,007). Hastalar ayrıca sağ kalım sürelerine göre kısa sağ kalımlı (<6 ay) ve uzun sağ kalımlı (>6ay) olarak da gruplanmış olup, bazal Ang-2 seviyeleri kısa sağkalımlı grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p: 0,048).

Lewandowski ve ark.(7) 20 HCC hastasını 1:1 oranında 2 gruba randomize ederek bir gruba yalnız ⁹⁰Y cam mikroküre tedavisi, diğer gruba ise ⁹⁰Y cam mikroküre + sorafenib tedavisi vermişlerdir. Tedavi öncesi ile tedavi sonrası 2.haftada ve 4.haftada kan örnekleri elde olunabilen 7'si yalnız ⁹⁰Y tedavi grubundan 6'sı ⁹⁰Y + sorafenib grubundan olmak üzere toplam 13 hasta üzerinden bazı anjiyojenik belirteçlerin (Ang-2, CRP, HGF, IL-6, IL-8, PDGF, VEGF) düzeylerindeki

değişimleri analiz edilmiştir. Yalnız ^{90}Y grubunda tedavi sonrası bütün belirteçlerin düzeylerinde artış izlenmiştir. ^{90}Y + sorafenib grubunda ise tedavi sonrası 2.haftada Ang-2 ve PDGF değerleri tedavi öncesi seviyelerinin altına düşmüş, diğer belirteçlerin düzeyleri artmıştır. Dördüncü haftada sadece PDGF düzeyleri tedavi öncesi seviyenin altında kalmaya devam etmiştir. Tedavi öncesine göre düzeyleri artan belirteçlerin artış oranları iki grup arasında karşılaştırıldığında; 2.haftada PDGF ve HGF düzeylerindeki artış oranı (sırasıyla p:0,02 ve p:0,03) ve 4.haftada IL-6 düzeyindeki artış oranı (p:0,05) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VEGF düzeyi iki grupta da tedavi öncesine göre artış gösterse de bu artış oranları herhangi bir zamanda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında yazarlar, sorafenibin ağırlıklı etkisini VEGF üzerinden değil PDGF üzerinden gösteriyor olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

Soydal ve ark.(57) ^{90}Y resin mikroküre tedavisi verilmiş olan 23 mKRRK tanılı hastanın dahil edildiği bir grupta, farklı zaman dilimlerinde (tedavi öncesi ve tedaviden sonra 1. gün, 1. hafta ve 6. hafta) çeşitli anjiyojenik belirteçlerin (VEGF, Ang-2, bFGF, HGF, PDGF) değişimini araştırmışlardır. Analizi yapılan belirteçler arasından, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 1. günde HGF dışında, 1. haftada ise VEGF ve Ang-2 dışında diğer belirteçlerin ortanca değerlerinde artış saptanmıştır. Altıncı hafta ölçümlerinde VEGF median değerleri 1. gün ve 1. hafta değerlerine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır (sırasıyla p:0,034 ve p:0,007). Bu çalışmada hastalar genel sağkalım sürelerine göre 6 aydan uzun ve 6 aydan kısa olacak şekilde ikiye ayrılmış olup, bazal anjiyojenik belirteç düzeylerinin median değerleri açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,15). Birinci haftada bFGF (p:0,004) ve PDGF (p:0,013) düzeylerinde artış saptanan hastalar ile 6. haftada VEGF (p:0,034) düzeylerinde artış saptanan hastaların ortanca genel sağkalım süreleri, artış saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca 1. haftada bFGF düzeylerinde artış saptanan hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri, artış saptanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (p:0,05).

^{90}Y mikroküre tedavisinde embolizan etki TAKE ve TAE tedavilerinde olduğunun aksine terapötik mekanizmada baskın etki yolu değildir ve tedavide asıl etki doğrudan ^{90}Y 'ın yaydığı iyonize edici radyasyon ile elde edilir (1, 7). İyonize edici radyasyonun anjiyojenez üzerinde aktive edici bir rol oynadığı bilinmektedir (58-62).

Asıl tedavi edici etkinin iyonize radyasyon ile sağlandığı ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik sürece ve dolayısıyla anjiyojenik belirteçlere olan etkinin, tedavi edici etkisinde embolizasyonun baskın rol oynadığı TAKE ve TAE tedavilerinden farklı mekanizmalar ve yollar üzerinden gerçekleşebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle ⁹⁰Y mikroküre tedavisi ile anjiyojenik ilişkisi, TAKE ve TAE tedavilerinin anjiyojenik ile ilişkisinden ayrı olarak ele alınmalı ve TAKE-TAE tedavileri üzerinden yapılan çalışmaların sonuçları ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için uyarlanmamalıdır. Literatürde TAKE ve TAE tedavilerinin anjiyojenik ve çeşitli anjiyojenik belirteçler ile ilişkisi birçok çalışmada geniş bir şekilde araştırılmış olsa da, ⁹⁰Y mikroküre tedavisi açısından bu alanda yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlı olup, bilimsel literatüre katkı sağlaması açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3. ⁹⁰Y Mikroküre Tedavisi

2.3.1. Genel Bilgiler

⁹⁰Y mikroküre tedavisi primer ve metastatik karaciğer malignitelerine yönelik olarak kateter yardımı ile hepatik arterden uygulanan bir internal radyoterapi veya başka bir deyişle radyonüklid tedavidir. Normal karaciğer dokusu yaklaşık %80 portal sistemden ve %20 arteriyel sistemden beslenirken; karaciğer tümörleri yaklaşık olarak %80 arteriyel sistemden ve %20 portal sistemden beslenir. ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde karaciğerdeki bu ikili kanlanma özelliği sayesinde hepatik arter yolu ile uygulanan tedavi ile normal karaciğer dokusu radyasyonun zararlı etkilerinden büyük ölçüde korunarak tümör dokusuna yüksek dozlarda radyasyon uygulaması mümkün olabilmektedir (1, 63, 64).

⁹⁰Y mikroküre tedavisinde tedavinin kapsamı ve uygulama yöntemi klinik amaca (küratif veya palyatif) göre belirlenir (65):

Küratif Amaçlı:

- Radyasyon Segmentektomi: Hastalığın karaciğerde lokalize ve sınırlı olduğu durumlarda (genellikle tümörün 2 veya daha az segmentte sınırlı olması olarak tanımlanır) tümöre ve perfüze alandaki normal dokuya ablatif doz uygulanması amacı ile uygulanan tedavidir.

- Radyasyon Lobektomi: Hastalığın karaciğerin tek bir lobunda sınırlı olduğu durumlarda kullanılan bir yöntemdir. Tedavi verilen lobda hastalık kontrolü

sağlanırken aynı zamanda transplantasyon veya cerrahi düşünülen hastalarda köprü olarak kullanım amaçlanır.

Palyatif Amaçlı:

- Tek lobda, büyük damar invazyonu veya portal ven trombozu bulunmayan, multifokal hastalıkta palyasyon amaçlı kullanılabilir. Bu senaryoda amaç duruma göre palyasyondan küratif amaca da dönüşebilir.

- Her iki lobda, büyük damar invazyonu veya portal ven trombozu bulunmayan, multifokal hastalıkta palyasyon amaçlı, genellikle sistemik tedaviler ile birlikte uygulanabilir.

- Büyük damar invazyonu ve/veya portal ven trombozu bulunan HCC hastalarında palyasyon amacıyla uygulanabilir. Bu hastalarda klinik durum ve teknik özelliklere göre küratif etki de amaçlanabilir.

⁹⁰Y; yarı ömrü 2.67 gün, maksimum ve ortalama enerjileri sırası ile 0,94 ve 2,28 megaelektron volt (MeV), yumuşak dokudaki maksimum ve ortalama mesafeleri sırası ile 4 ve 11 mm olan saf beta yayıcı bir radyonükliddir. Ticari olarak; ⁹⁰Y cam mikroküre (SIRSphere, Sirtex Medical Australia and Europe, Bonn, Germany) ve ⁹⁰Y resin mikroküre (Therasphere, MDS Nordion, Toronto, Canada) olmak üzere 2 tür mikroküre bulunmaktadır. Cam ⁹⁰Y mikroküreler cam matris içerisine gömülmüş ⁸⁹Y'un nükleer reaktörde nötron bombardımanıyla ⁹⁰Y'a dönüştürülmesi ile üretilir. Resin mikroküreler ise akrilik polimer bir materyalden üretilip daha sonra bu mikrokürenin yüzeyindeki karboksil grubuna ⁹⁰Y'ın bağlanması ile elde edilir. Cam ve resin mikrokürelerin belirleyici/temel özellikleri Tablo 2.2'de verilmiştir (1, 63).

2.3.2. Kontrendikasyonlar

⁹⁰Y mikroküre tedavileri için kesin kontrendikasyonlar şunlardır :

- Gebelik, emzirme
- 3 aydan daha az yaşam beklentisi
- Karaciğer dışı yaygın malign hastalık
- Klinik karaciğer yetmezliği;

HCC için Child-Pugh sınıf A hastalar uygun kabul edilir. Daha sınırlı tedavi verilecekse (örneğin segmentektomi) sınıf B7 hastalar da kabul edilebilir. Metastatik karaciğer hastalarında ise serum albumin seviyesi en az 3 g/dL, serum total bilirübin seviyesi ise en fazla 2 mg/dL olan

hastalar kabul edilir.

- Tedavi öncesi planlamada hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde düzeltilemeyecek gastrointestinal sistem kaçağı bulguları.

⁹⁰Y mikroküre tedavileri için rölatif kontrendikasyonlar şunlardır:

- Karaciğerde yüksek tümör yükü (kanser türüne göre değişebilmekle birlikte %50-70 olarak bildirilmiştir.)

- Tedavi öncesi hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde portal ven trombozunun hedefleme başarısının düşük olması

- Akut veya şiddetli kronik böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk)

- Hepatik arter kateterizasyonu için kontrendikasyonların bulunması (kontrol edilemeyen kanama bozuklukları, böbrek yetmezliği, kontrast madde alerjisi, vasküler anomaliler vb.)

- Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi (HAPS) ile hesaplanan akciğer dozunun 30 Gray (Gy)'den fazla olması veya kümülatif radyasyon dozunun 50 Gy'i aşması.

Tablo 2.2 ⁹⁰Y Mikrokürelerin Özellikleri

Özellik	⁹⁰ Y Resin Mikroküre	⁹⁰ Y Cam Mikroküre
Materyal	Resin	Cam
Partikül boyutu ve aralığı (µm)	30 (20-60)	25 (20-30)
Embolik etki	Orta	Az
Mikroküre başına ortalama aktivite (Bq)	50	2500
Özgül ağırlık (g/dL)	1,6	3,7
Bir vialden çoklu doz elde etme imkânı	Evet	Hayır

Bq: Becquerel

2.3.3. Tedavi Öncesi Değerlendirme

İdeal olarak hastaların ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için değerlendirilmesi Nükleer Tıp, Girişimsel Radyoloji, Medikal Onkoloji, Gastroenteroloji, Genel Cerrahi ve gerekli durumlarda başka bölümlerin katılımı ile oluşturulan multidisipliner bir takım tarafından yapılmalıdır. Tedavi öncesi değerlendirme iki aşama şeklinde gerçekleştirilir (1, 63, 64) .

İlk Aşama Değerlendirmesi:

Hastanın cerrahi rezeksiyon için uygun olup olmadığı bir karaciğer cerrahı tarafından dökümanite edilmeli ve multidisipliner olarak hastanın mikroküre tedavisi açısından değerlendirilmesinin uygun olduğuna karar verilmelidir. Sonrasında hastanın güncel anatomik ve metabolik/moleküler görüntüleme tetkikleri ayrıntılı incelenmeli, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile koagülasyon testleri değerlendirilmeli, hasta ek hastalık ve şikayetleri açısından sorgulanmalı, tedavi için kontrendikasyon teşkil edebilecek faktörler saptanmalıdır.

İkinci Aşama Değerlendirmesi:

İlk değerlendirme bulgularına göre ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için uygun bulunan hastaya sedasyon altında hepatik anjiyografi yapılır. Bu sayede hastanın ayrıntılı hepatik vaskülarizasyon anatomisi elde edilerek tedavi hedef alanı belirlenir ve gerekli görüldüğünde gastrointestinal şantların önlenmesi için aksesuar dallar koil ile embolize edilir. Aynı seansta tedavi verilmesi planlanan hepatik arter dalından hepatik arter perfüzyon sintigrafisi (HAPS) amacıyla teknesyum ile işaretlenmiş makroagreg albümin ([^{99m}Tc]Tc-MAA) enjekte edilir. Planlama anjiyosu sonrası mümkün olan en kısa zamanda (tercihen bir saat içerisinde) hastaya HAPS yapılır. Elde olunan planar ve tek foton emisyon sintigrafisi (SPECT) veya tek foton emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (SPECT-BT) görüntüleri üzerinden hasta, planlanan tedavi alanında hedefleme başarısı ve olası gastrointestinal sistem, safra kesesi, falsiform ligament kaçakları açısından değerlendirilir ve akciğer şant oranı hesaplanır. Bu değerlendirme bulgularına göre de herhangi bir kontrendike durum saptanmadığı takdirde hastaya verilmesi gereken tedavi dozu hesaplanarak tedavi planlanır.

2.3.4. Tedavi Sırasında ve Sonrasında Görüntüleme

Tedaviden sonra aynı gün içerisinde, tedavi amacıyla verilen radyoaktif maddenin tedavi öncesi planlandığı şekilde lokalize olduğunun teyidi ve tedavi sırasında gerçekleşmesi olası kaçakların dışlanması amacıyla, ^{90}Y 'ın oluşturduğu Bremsstrahlung radyasyonu kullanılarak sintigrafik görüntüleme yapılır. Ayrıca, saf beta yayıcı olan ^{90}Y 'ın her 32 milyon bozunmasında 1 kez olacak şekilde çift oluşumuna bağlı pozitron yayılımı meydana gelmesi ilkesine dayanarak bremsstrahlung görüntülemesine alternatif olarak ^{90}Y pozitron emisyon tomografisi (^{90}Y PET) görüntüleme de yapılabilir (1, 63, 64).

^{90}Y mikroküre tedavisi ayaktan tedavi olarak uygulanabildiği gibi bazı merkezler tedavi gününün gecesi hastayı hospitalize etmektedir. Yorgunluk, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, ateş hastalarda tedaviyi takiben erken dönemde ortaya çıkabilen görece yaygın (>%10) yan etkiler olup genelde kendiliğinden geçen hafif semptomlar şeklindedir. Yorgunluk ve iştah kaybı 4-6 hafta kadar sürebilmektedir. Akut kolesistit, radyoembolizasyon kaynaklı karaciğer hastalığı (REILD), radyasyon pnömoniti, radyasyon gastriti, peptik ülser, gastrointestinal sistem kanaması gibi yan etkiler ise nadir görülen ancak oldukça ciddi yan etkilerdir. Hastalar tedavi sonrası ilk bir ay boyunca haftalık kan tetkikleri ve semptom sorgulaması ile takip edilmelidir. Tedavi yanıtı değerlendirme amaçlı anatomik kesitsel görüntülemelerin tedavi sonrası 2-3. ayda yapılması önerilmektedir ancak ^{18}F -florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (^{18}F]FDG PET-BT) erken metabolik yanıtı gösterebilmesi açısından 1. ayda yapılabilir (1, 63, 64).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız KA-21013 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/04-26 karar numaralı onay alınarak yapıldı. Anjiyojenik belirteçlerin analizi için gerekli olan biyokimya kitlerinin finansmanı için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne başvuruldu ve çalışmamız 19444 nolu proje olarak desteklendi.

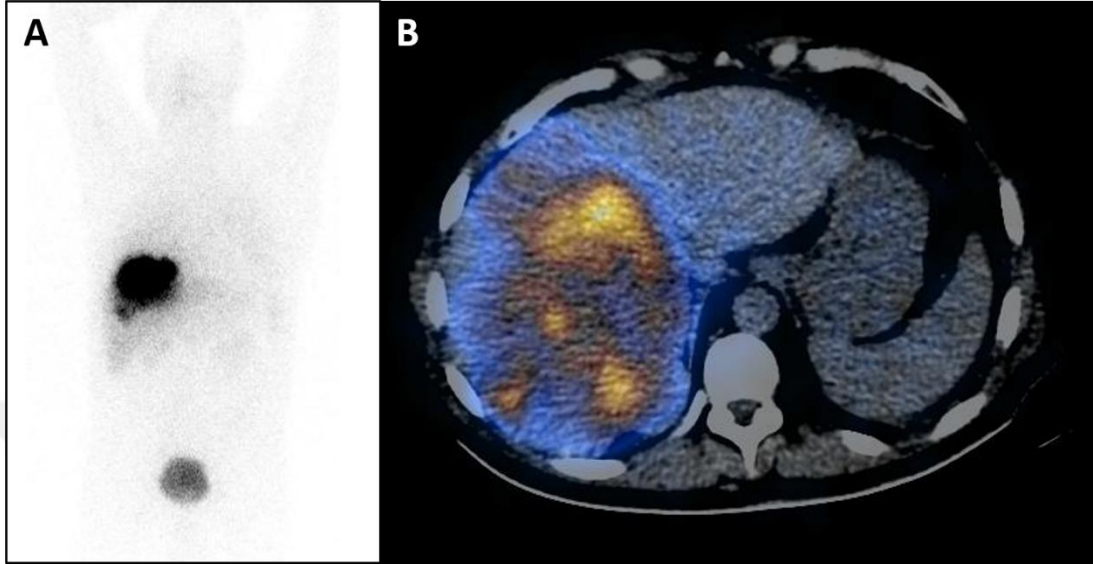
3.1. Hastalar ve ⁹⁰Y Mikroküre Tedavisi

Tedavi öncesi ilk değerlendirmede primer veya metastatik karaciğer malignitesi tanısı endikasyonu ile ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için uygun bulunan hastalar için ikinci değerlendirme basamağına geçildi. İkinci değerlendirme basamağında ilk olarak karaciğerin ve karaciğerdeki mevcut tümörün arteriyel haritasının çıkarılması için hepatik anjiyografi (planlama anjiyografisi) yapıldı. Bu anjiyografi esnasında ⁹⁰Y mikroküre tedavisi verilmesi planlanan arter dallarından [^{99m}Tc]Tc-MAA enjekte edildi. Planlama anjiyografisi tamamlandıktan sonra, tercihen [^{99m}Tc]Tc-MAA enjeksiyonunu takiben ortalama bir saat içerisinde, tedavi alanında hedefleme başarısını belirlemek, olası gastrointestinal sistem kaçaklarını tespit edebilmek ve akciğer şant oranının hesaplanabilmesi için HAPS yapıldı (Şekil 3.1).

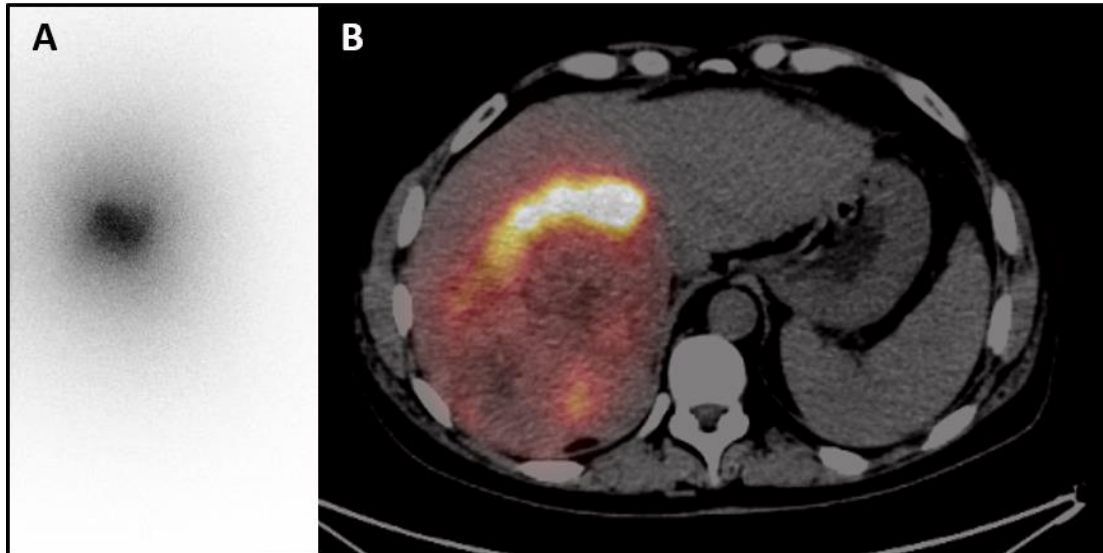
Değerlendirme sonrası herhangi bir gastrointestinal sistem kaçağı saptanmayan ve akciğer şant oranı uygun bulunan hastalar ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için uygun bulundu. İki basamaklı değerlendirme sonrası ⁹⁰Y mikroküre tedavisi için uygun bulunan hastalar çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi. Hastalar arasından çalışmaya katılmaya rızası olanlara bilgilendirilmiş onam formu (Bkz. Ek-1) imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan, başlangıçta katılmaya gönüllü olup da tedavi sonrası takipten çıkan, çalışma için belirlenmiş zaman dilimlerinde kan örnekleri elde edilemeyen hastalar çalışmadan dışlandı.

İki basamaklı değerlendirme sonrası tedaviye uygun bulunan hastalara daha sonra başka bir günde, bu kez tedavi amacı ile, tekrar hepatik anjiyografi yapıldı ve daha önce belirlenmiş hepatik arter dalı veya dallarından intra-arteriyel ⁹⁰Y mikroküre tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası, verilen tedavi edici radyoaktif maddenin daha önce planlandığı üzere uygun bir şekilde verilmiş olduğunun teyit edilmesi amacıyla, ⁹⁰Y

radonüklidinin bremsstrahlung ışımına dayalı planar sintigrafik görüntülemeler ve pozitron yayımına dayalı ^{90}Y PET-BT görüntüleme tetkikleri yapıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 HCC tanı örneğindeki hastaya ait hepatik arter perfüzyon sintigrafisinin planar anterior tüm vücut (A) ve transaksiyal [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MAA SPECT-BT (B) füzyon görüntüleri



Şekil 3.2 HCC tanı örneğindeki hastaya ait planar anterior ^{90}Y bremsstrahlung (A) ve transaksiyel ^{90}Y PET-BT füzyon (B) görüntüleri

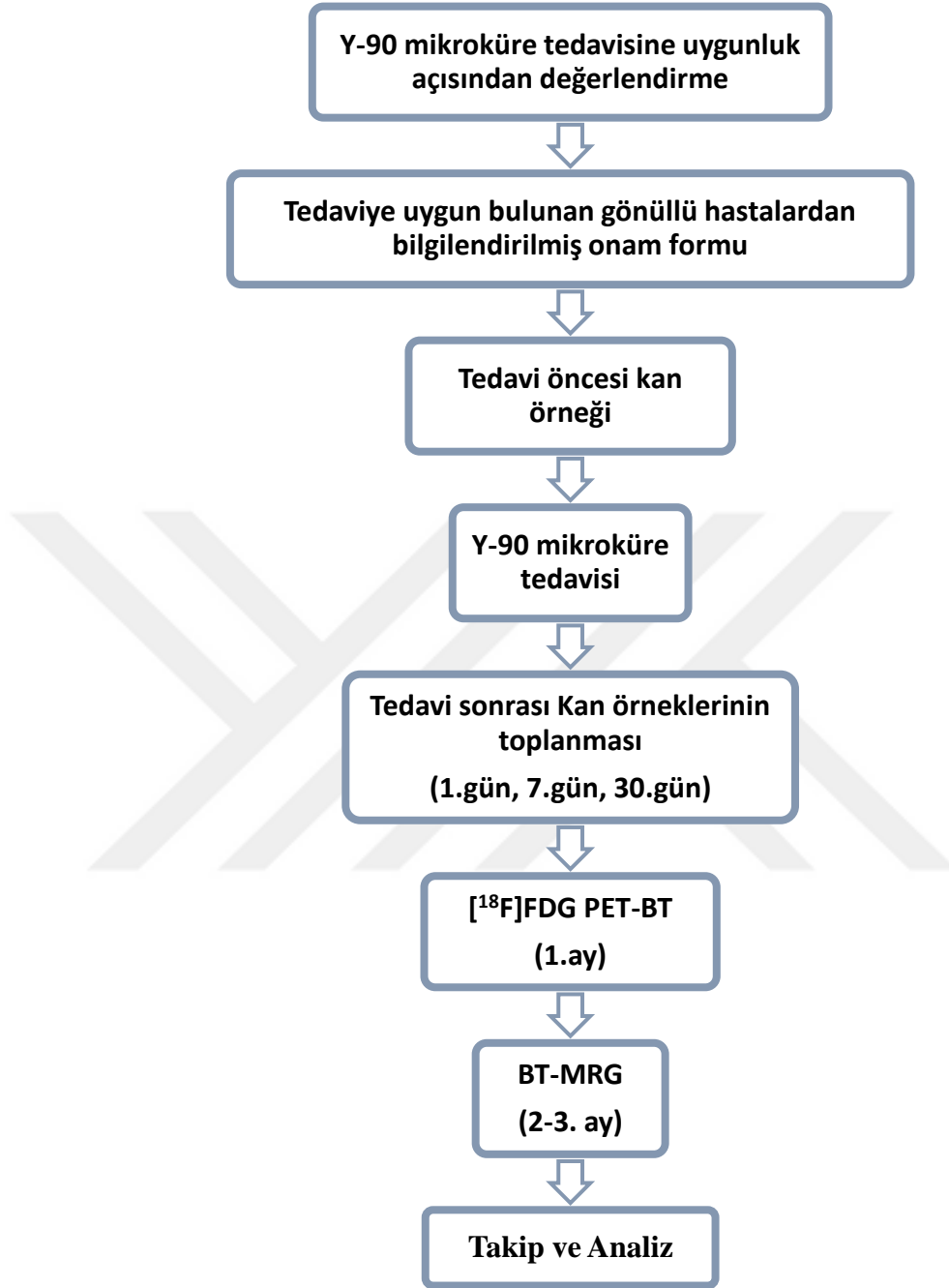
Tedavide ^{90}Y cam mikroküreler (Therasphere, MDS Nordion, Toronto, Canada) kullanıldı. Hastanın karaciğerdeki malignitesinin yerleşimi ve hastalık yüküne göre lobar ya da daha selektif (örneğin segmenter) tedavi uygulandı. Tedavide kullanılacak radyoaktivite miktarını hesaplama yöntemi olarak üretici firma tarafından sağlanan ve medikal internal radyasyon dozimetri (MIRD) yöntemi ile tek kompartmental doz hesabına dayalı formül (formül 3.1) ile otomatik hesaplama yapan bir form kullanıldı. Bu formüle göre hedef karaciğer hacmine ortalama 120 Gray (Gy) doz verecek aktivite miktarı belirlendi.

$$A = \frac{D \times m}{50000 \times (1 - A\text{ŞO})} \quad (3.1)$$

Formül 3.1'deki sembollerin anlamları:

- * A : Kullanılması gereken radyoaktivite miktarı (GigaBecquerel (GBq) biriminden)
- * D : Hedef karaciğer dokusunda ulaşılmak istenen radyasyon dozu miktarı (Gy biriminden; ortalama 120 Gy hedeflenir)
- * m : Hedef karaciğer dokusunun kütlesi (gram biriminden)
- * $A\text{ŞO}$: Akciğer şant oranı (ondalık kesir olarak)

Çalışmanın genel akışı Şekil 3.3'te özetlenmiştir.



Şekil 3.3 Çalışma akış şeması

3.2. Kan Örneklerinin Toplanması, Saklanması ve Anjiyojenik Belirteç Düzeylerinin Ölçümü

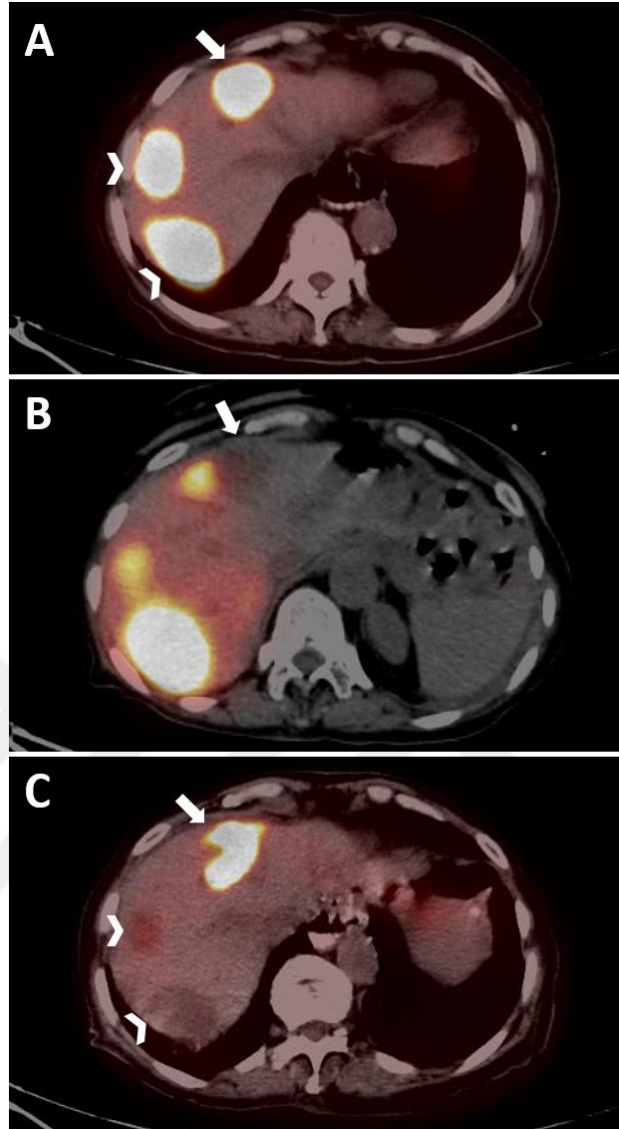
Hastalardan tedaviden bir gün önce ve tedavi sonrası 1., 7., 30. günlerde olmak üzere toplam 4 farklı zamanda periferik venöz kan örneği toplandı. Her bir kan örneği elde edilip pıhtılaşmasına izin verildikten sonra santrifüj edilerek serumu ayrıldı. Her

bir örnek 5 adet ependorfa pipetlenerek -80 °C sıcaklıkta muhafaza edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara ait bütün serum örnekleri toplandıktan sonra dondurucuda muhafaza edilmekte olan örneklerin oda sıcaklığında erimesi sağlanarak toplamda 88 adet serum örneği üzerinden analizler gerçekleştirildi.

IL-6, IL-8, Ang-2, osteopontin, VEGF-A, HGF ve PDGF-BB olmak üzere toplam 7 farklı belirteç düzeyi Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarında ölçüldü. Belirteç düzey ölçümünde enzimle bağlanmış immünosorbent tahlil (ELISA) setleri (ELK Biotechnology CO.Ltd., Wuhan, China) kullanıldı. Kan örneklerinin saklanması, teste hazırlanması, anjiyojenik belirteç düzey ölçümleri ve sonuç analizleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı danışmanlığında gerçekleştirildi.

3.3. Tedavi Yanıtının Belirlenmesi

Hastalara ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası 1.ayda [¹⁸F]FDG PET-BT ve 2-3.ayda karaciğere yönelik anatomik görüntüleme (BT ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri yapıldı. Bu tetkiklere ait görüntüler ⁹⁰Y tedavisi öncesi tetkikler ile karşılaştırılarak erken tedavi yanıtı belirlendi. [¹⁸F]FDG PET-BT karşılaştırması için ‘Solid Tümörlerde PET Yanıt Kriterleri’ (PERCIST), anatomik görüntüleme karşılaştırmasında ‘Solid Tümörlerde Modifiye Yanıt Değerlendirme Kriterleri’ (mRECIST) kullanıldı. Tedavi sonrası ekstrahepatik progresyon olup olmadığının saptanması için [¹⁸F]FDG PET-BT ve/veya toraks-abdomene yönelik yapılmış olan anatomik görüntüleme tetkikleri kullanıldı. Örnek bir hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası görüntülemeler Şekil 3.4’te gösterilmiştir.



Şekil 3.4 Mide kanserinin karaciğer metastazları nedeniyle karaciğer sağ loba yönelik ^{90}Y mikroküre tedavisi uygulanmış bir hastaya ait tedavi öncesi [^{18}F]FDG PET-BT (A), tedaviden bir gün sonraki ^{90}Y PET-BT (B) ve tedavi sonrası 1. ay [^{18}F]FDG PET-BT (C) füzyon görüntüleri. Sağ lobda tedavi alanındaki iki lezyonda (beyaz ok başları) PERCIST kriterlerine göre parsiyel yanıt elde edilmiştir. Segment 4 yerleşimli olup tedavi alanı dışında kalan lezyon (beyaz ok) ise PERCIST kriterlerine göre stabil olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı (IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0, IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası kan alınan günlerdeki anjiyojenik belirteç düzeylerinin belirlenmiş

hasta grupları arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Ayrıca kan alınan günler arasında anjyojenik belirteç düzeylerindeki değişim oranları, her gün kendi arasında ikili şekilde karşılaştırılarak, yüzde (%) olarak hesaplanmıştır. Bu değişim oranlarının belirlenmiş hasta grupları arasındaki farkının analizi için de Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Sağkalım analizleri Log-rank testi kullanılmıştır. Çalışma için gereken örneklem büyüklüğünün saptanması, çalışma tasarımı ve tüm istatistiksel analizler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı danışmanlığında gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Çalışmaya dahil edilen toplam 22 hastaya ait demografik ve bazı klinik özellikler Tablo 4.1’de özet olarak verilmiştir. Hastaların primer malignite türlerine bakıldığında; primer karaciğer malignitesi (HCC ve kolanjiyoselüler karsinom) ve mKRK tanılı hastalar çoğunlukta olmakla birlikte malignite çeşitliliği açısından hasta grubu oldukça heterojendir.

Tablo 4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet (n)	
Kadın	13
Erkek	9
Yaş (yıl)	
Ortalama (aralık)	63,6 (39-86)
Primer Malignite (n)	
HCC	4
Kolanjiyoselüler Karsinom	2
Kolorektal Kanser	8
Gastrik Kanser	2
Pankreas Kanseri	1
Meme Kanseri	2
Akciğer Kanseri	1
Medüller Tiroid Kanser	1
Hemanjiyoendotelyoma	1
Ekstrahepatik Hastalık (n)	
Var	8
Yok	14
Karaciğerdeki Tümörün Yaygınlığı (n)	
Unilateral	13
Bilateral	9
Karaciğerdeki Hedef Lezyon Boyutu (cm)	
Ortalama (aralık)	10,3 (3,5-23,0)
Tedavi Kapsamı (n)	
Sağ Lob	11
Sol Lob	6
Segmental	5

n: hasta sayısı

Karaciğerdeki hedef lezyon boyutu ölçülürken lezyonun en büyük olduğu kesitte 2 projeksiyondan ölçüm yapılmış ve uzunluklar toplanarak lezyon boyutu olarak kaydedilmiştir.

İzlem süresi içerisinde bütün hastalara sadece bir kez ⁹⁰Y mikroküre tedavisi uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinin daha öncesinde karaciğere yönelik başka bir transarteriyel tedavi öyküsü yoktur. Hastalardan 4'ü (HCC:3, kolanjiyoselüler karsinom:1) ⁹⁰Y mikroküre tedavisi öncesi herhangi bir onkolojik tedavi almamıştır. Daha önce onkolojik tedavi alan hastaların son tedavilerinden ⁹⁰Y mikroküre tedavisine kadar geçen sürenin ortancası 4 aydır (aralık; 0-19). ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası, çalışma kapsamında kan örneklerinin toplanması boyunca (tedaviden sonra ilk 1 ay boyunca) hiçbir hasta başka ek bir onkolojik tedavi almamıştır.

4.2. Tedavi Yanıtı ve Sağkalm

Yeterli görüntülemeler mevcut olmadığı için [¹⁸F]FDG PET-BT ile 6 hastada ve BT/MRG ile 3 hastada yanıt değerlendirmesi yapmak mümkün olmamıştır (5 hastada tedavi öncesi PET-BT, 1 hastada tedavi sonrası PET-BT, 3 hastada tedavi sonrası BT/MRG mevcut değildir). Ancak PET-BT ile değerlendirilemeyen hastaların yanıt değerlendirmek için yeterli BT/MRG görüntülemeleri; BT/MRG ile değerlendirilemeyen hastaların ise yanıt değerlendirmek için yeterli PET-BT görüntülemeleri mevcut olması sayesinde bütün hastaların tedavi yanıt değerlendirmesi yapılabilmektedir. Ayrıca karaciğerde hedef alanı dışında (hedef dışı) ve karaciğer dışında (ekstrahepatik) progresyon varlığına veya yokluğuna göre de hastalar gruplara ayrılmıştır. Tedavi yanıt değerlendirmesinde PET-BT için PERCIST, BT/MRG için mRECIST kriterleri kullanılmıştır. Tedavi yanıt değerlendirme sonuçlarına göre bütün hastalarda mRECIST ve PERCIST kriterleri arasında tam uyumluluk mevcuttur. Hem bu tam uyumluluk nedeniyle, hem de yukarıda bahsedilen eksik görüntülemeler nedeniyle tedavi yanıtları ortak bir grupta toplanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 PERCIST ve mRECIST kriterlerine göre hedef yanıt ile hedef dışı ve ekstrahepatik progresyon durumları

Hasta No	Hedef Yanıt	Hedef Dışı Progresyon	Ekstrahepatik Progresyon
1	PH	var	var
2	PY	yok	yok
3	SH	yok	yok
4	PH	yok	var
5	PH	var	var
6	SH	yok	yok
7	PY	yok	var
8	PH	var	var
9	SH	yok	yok
10	PY	yok	yok
11	PY	yok	yok
12	SH	yok	yok
13	PY	yok	yok
14	PY	yok	var
15	PY	var	var
16	PY	var	yok
17	PY	var	var
18	SH	yok	yok
19	PY	var	var
20	PH	yok	var
21	SH	yok	yok
22	PH	var	yok

PH: progresif hastalık, PY: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık

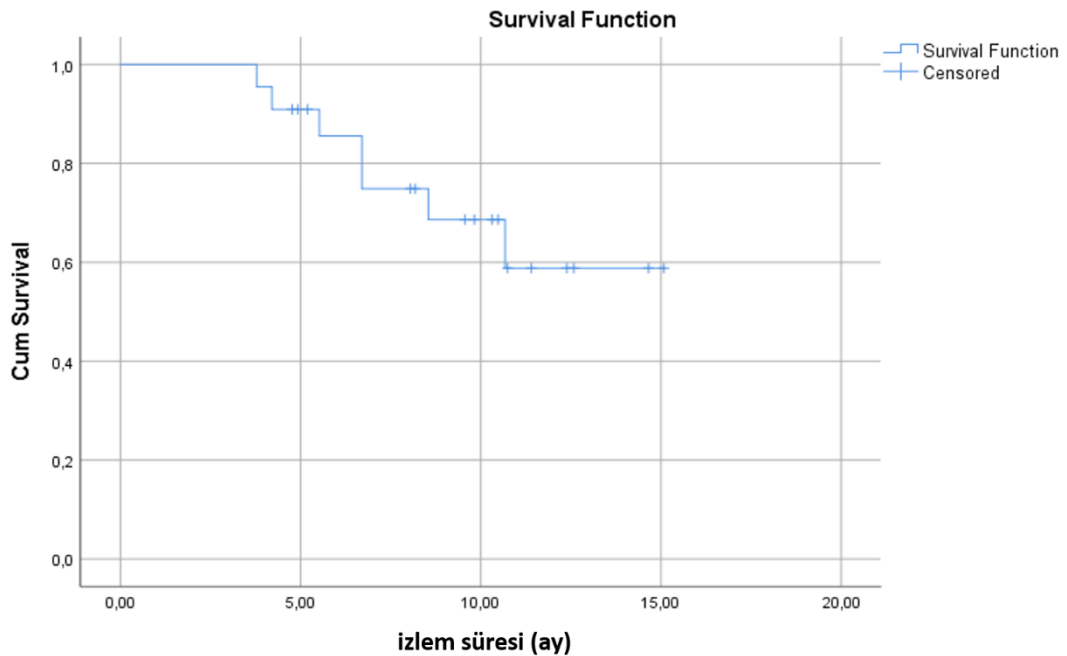
Hedef yanıt durumları, istatistiksel analiz amacı ile yanıt var (parsiyel yanıt [PY]+stabil hastalık [SH]) ve yanıt yok (progresif hastalık [PH]) olarak 2 gruba sadeleştirilmiştir. Bulgular Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3 Hedef yanıtları ile hedef dışı ve ekstrahepatik progresyon durumları

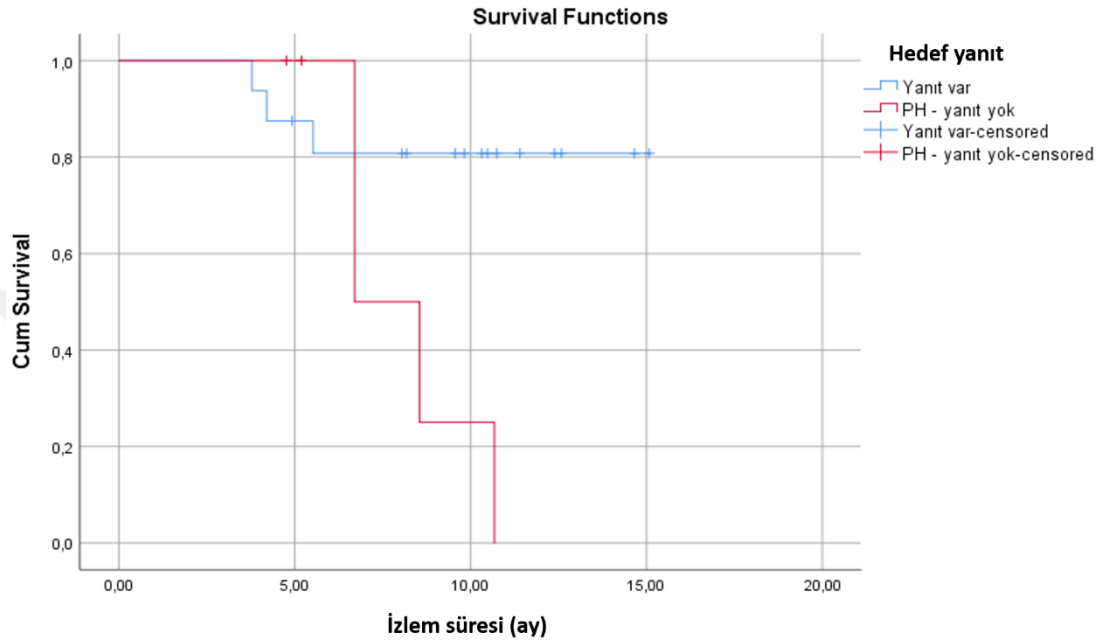
Hedef Yanıt	n (%)
Yanıt var (PY+SH)	16 (72,7)
PY	10 (45,4)
SH	6 (27,3)
Yanıt yok (PH)	6 (27,3)
Hedef Dışı Progresyon	
Var	8 (36,4)
Yok	14 (63,6)
Ekstrahepatik Progresyon	
Var	10 (45,5)
Yok	12 (54,5)

PY: parsiyel yanıt, SH:stabil hastalık, PH: progresif hastalık, n: hasta sayısı

Hastaların ortalama takip süresi 8,83 aydır (aralık; 3,77-15,08). İzlem süresi boyunca hastaların 7'si (%31,8) ex (exitus) ve 15'i (%68,2) halen hayattadır. Genel sağkalım süresi ortalaması±standart sapma (SS) $11,82 \pm 0,99$ ay (%95 güven aralığı (CI); 9,88-13,76) olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.1).

**Şekil 4.1** Genel sağkalım Kaplan-Meier eğrisi

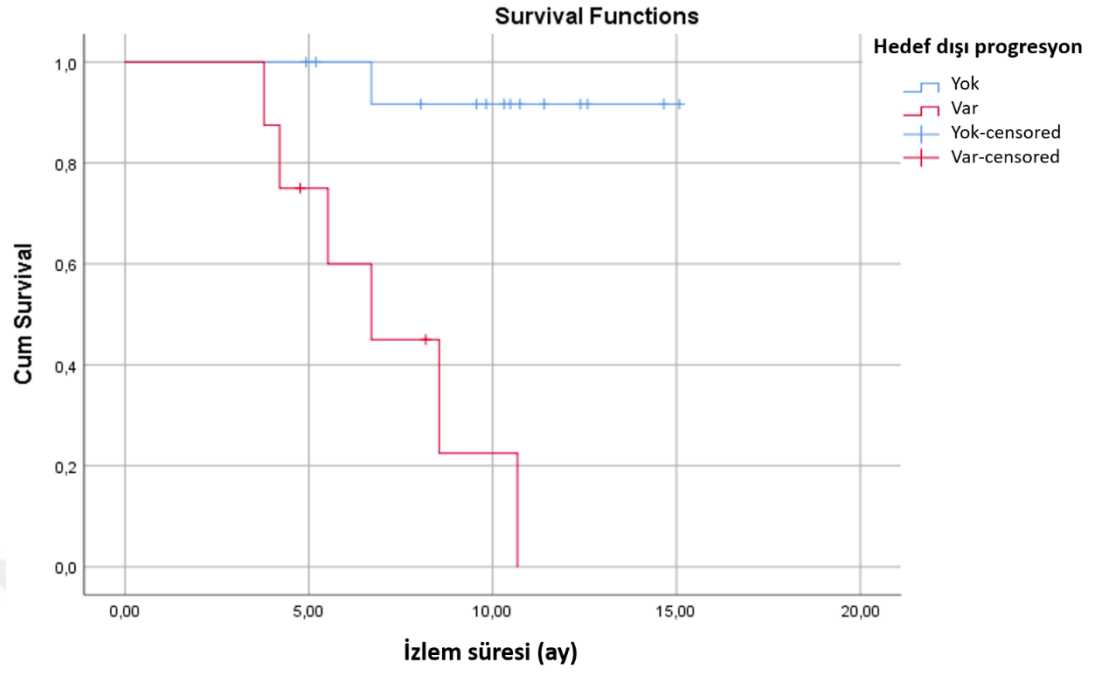
Hedef karaciğer alanında tedaviye yanıt izlenen hastaların (PY+SD) genel sağkalım süresi ortalaması \pm SS (13,05 \pm 1,05 ay; [%95 CI:10,98-15,12]), yanıt izlenmeyen hastalara (8,15 \pm 0,94 ay; [%95 CI:6,30-10,01]) göre anlamlı düzeyde (p=0,028) daha uzundur (Şekil 4.2).



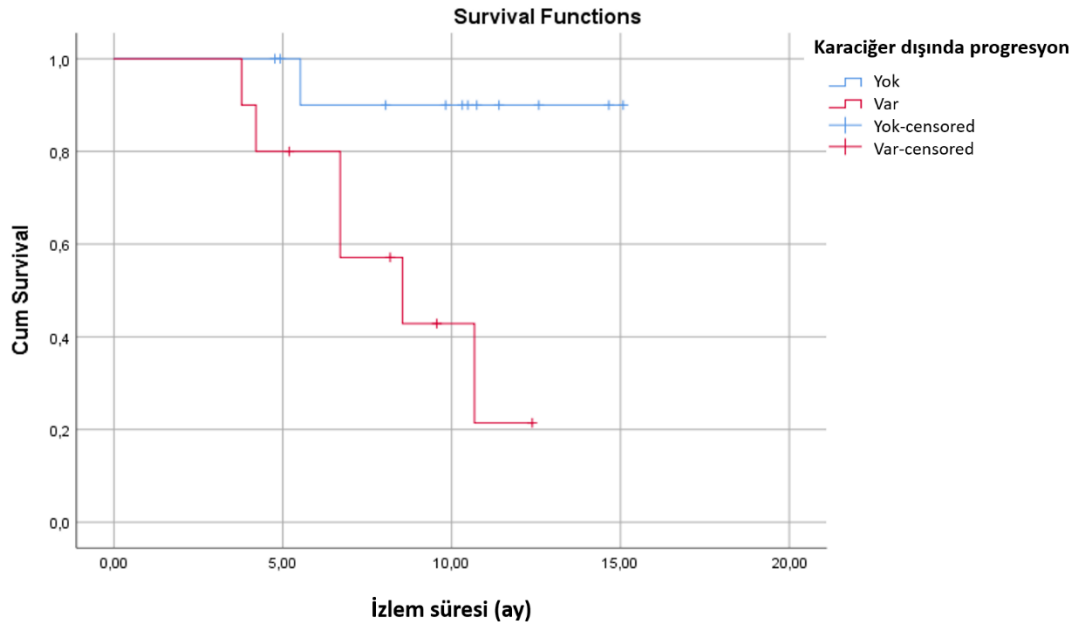
Şekil 4.2 Hedef karaciğerde yanıt izlenen ve izlenmeyen hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri

Hedef dışı progresyon izlenmeyen hastaların genel sağkalım süresi ortalaması \pm SS (14,38 \pm 0,66 ay; [%95 CI:13,07-15,69]), progresyon izlenen hastalara (7,15 \pm 1,02 ay; [%95 CI:5,14-9,17]) göre anlamlı düzeyde (p<0,001) daha uzundur (Şekil 4.3).

Ekstrahepatik progresyon izlenmeyen hastaların genel sağkalım süresi ortalaması \pm SS (14,12 \pm 0,90 ay; [%95 CI:12,34-14,90]), progresyon izlenen hastalara (8,49 \pm 1,01 ay; [%95 CI:6,51-10,47]) göre anlamlı düzeyde (p=0,012) daha uzundur (Şekil 4.4).



Şekil 4.3 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 4.4 Ekstrahepatik progresyon saptanan ve saptanmayan hastaların genel sağkalım Kaplan-Meier eğrileri

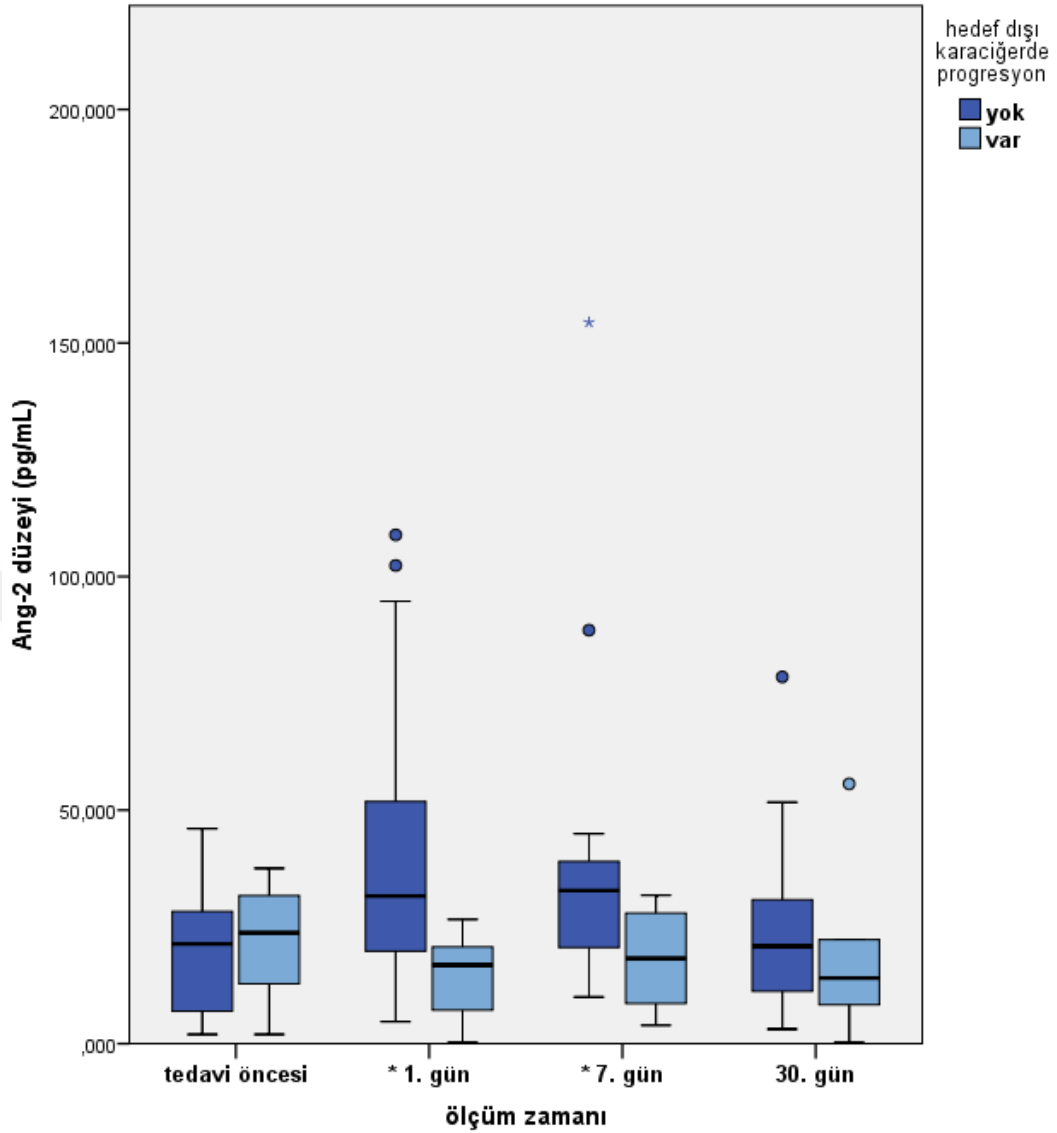
4.3. Anjiyojenik Belirteç Analizleri

4.3.1. Belirteç Düzeyleri

Anjiyojenik belirteçlerin kan örneği toplanan zamanlar için (tedavi öncesi, tedavi sonrası 1'inci, 7'nci, 30'uncu günler) serum düzeyleri incelenmiştir. Belirlediğimiz hasta grupları (hedef karaciğerde yanıt saptanan/saptanmayan, hedef dışı progresyon saptanan/saptanmayan, ekstrahepatik progresyon saptanan/saptanmayan, ex/yaşayan) arasında herhangi bir zamanda belirteç düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı test edilmiştir. Buna göre:

- Tedavi öncesi bazal belirteç düzeyleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

- Hedef dışı progresyon saptanan hastalarda tedavi sonrası 1. ve 7. günlerde ölçülen Ang-2 düzeylerinin, progresyon saptanmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu (sırası ile $p=0,019$ ve $p=0,02$) bulunmuştur (Şekil 4.5).



Şekil 4.5 Hedef dışı progresyon saptanmayan ve saptanan hastalarda Ang-2 düzeylerinin kan alınma zamanlarında göre kutu grafiği ile gösterimi (Tedavi öncesi anlamlı fark yok iken, tedavi sonrası 1. gün [$p=0,019$] ve 7. gün [$p=0,02$] düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır).

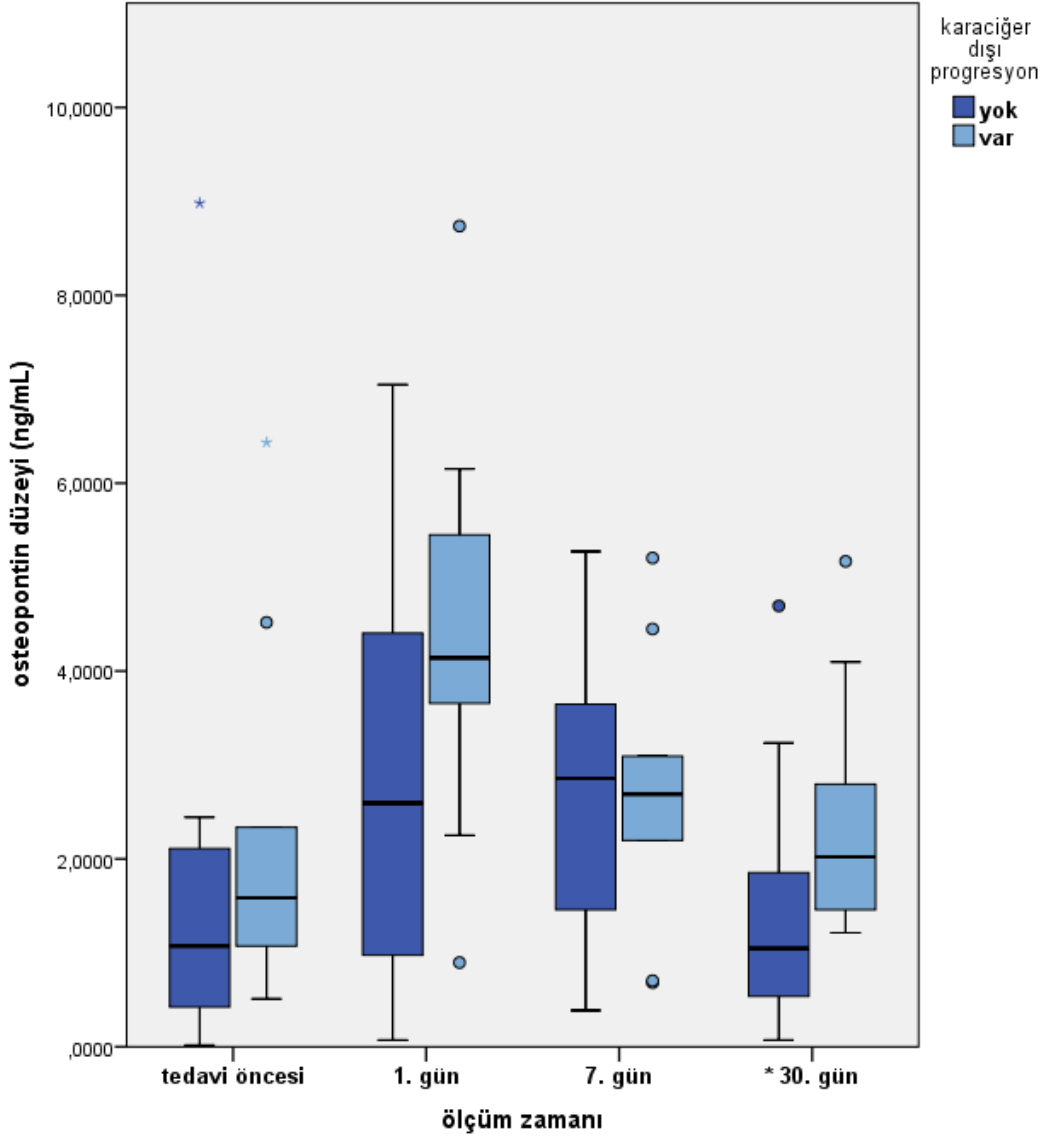
Osteopontinin 30. gün düzeyleri; ekstrahepatik progresyon saptanan hastalarda, saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p=0,041$) yüksek bulunmuştur (Şekil 4.6).

İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da;

- IL6'nın 30. gün düzeyleri ex hastalarda halen hayatta olan hastalara göre daha yüksek ($p=0,062$),

- VEGF-A'nın 7. gün düzeyleri ekstrahepatik progresyon saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha düşük ($p=0,065$),

- Ang-2'nin 30. gün düzeyleri hedef karaciğerde yanıt saptanan hastalarda progresyon izlenen hastalara göre daha düşük ($p=0,065$) bulunmuştur.



Şekil 4.6 Ekstrahepatik progresyon saptanmayan ve saptanan hastalarda osteopontin düzeylerinin kan alınma zamanlarına göre kutu grafiği ile gösterimi (Sadece tedavi sonrası 30. gündeki fark istatistiksel olarak anlamlıdır [$p=0,041$]).

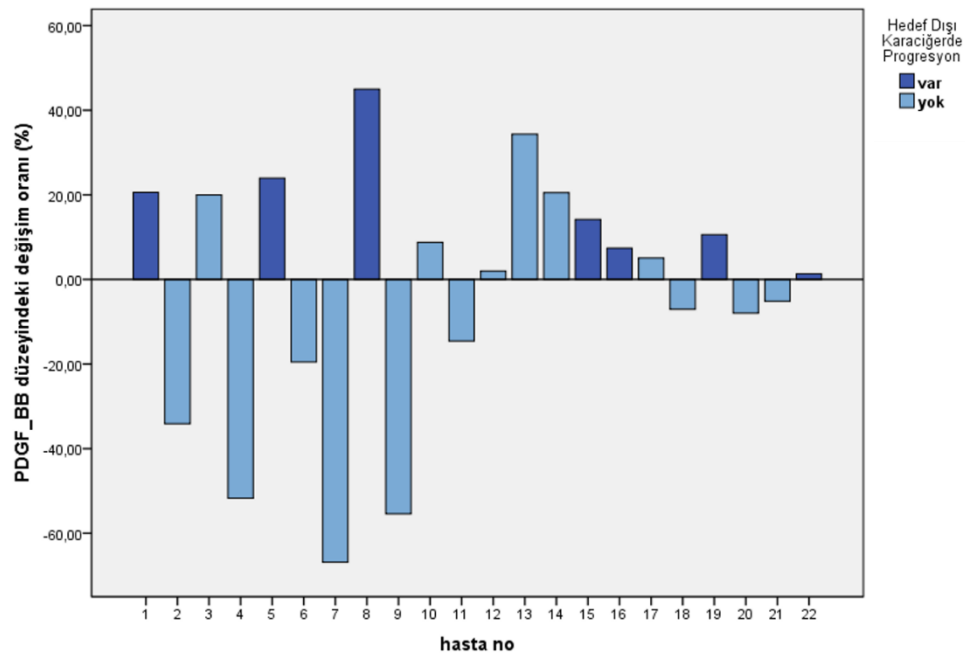
4.3.2. Belirteç Düzeylerinin Zamansal Değişim Oranları ile İlgili

Analizler

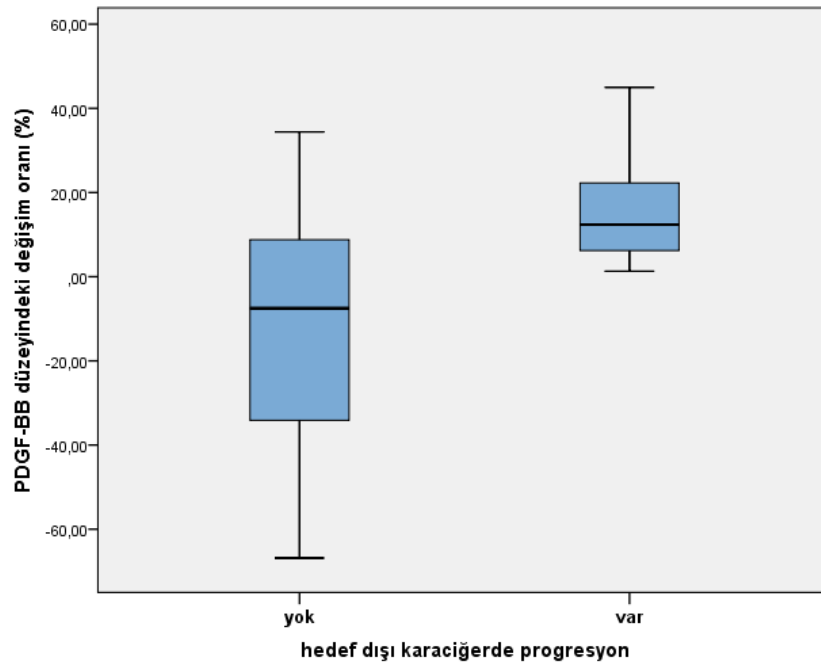
Çalışmada ölçümleri yapılan tüm anjiyojenik belirteç düzeylerinin zamana karşı düzey değişimleri sadece mutlak ölçüm değerleri olarak değil, aynı zamanda %

değişim oranları dikkate alınarak da analiz edilmiştir. Buna göre, tüm anjiyojenik belirteçlerin (IL-6, IL-8, Ang-2, osteopontin, VEGF-A, HGF ve PDGF-BB) düzeylerindeki % değişim oranı, kan örneği toplanan bütün zamanlar için (tedavi öncesi, tedavi sonrası 1., 7., 30. günler) hesaplanmıştır (Bkz. Ek-2). Bu zamansal değişimlerin, belirlenen hasta grupları (hedef karaciğerde yanıt saptanan/saptanmayan, hedef dışı progresyon saptanan/saptanmayan, ekstrahepatik progresyon saptanan/saptanmayan, ex/yaşayan) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır (Bkz. Ek-3). Buna göre:

PDGF-BB düzeylerinin zamansal değişimleri incelendiğinde, tedavi öncesi ve 1. gün ölçümleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. PDGF-BB düzeyleri tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre 9 hastada azalırken, 13 hastada artmıştır (Şekil 4.7). Hedef dışı progresyon saptanan hastalarda PDGF-BB'nin değişim oranı ortancası artış yönünde iken (%12,4; çeyrek açıklığı (IQR): %6,2-22,3), progresyon saptanmayan hastalarda azalış yönündedir (%-7,5; IQR: %-34,1-8,8). Bu iki grup arasında değişim oranlarının miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,017$) fark saptanmıştır (Şekil 4.8).

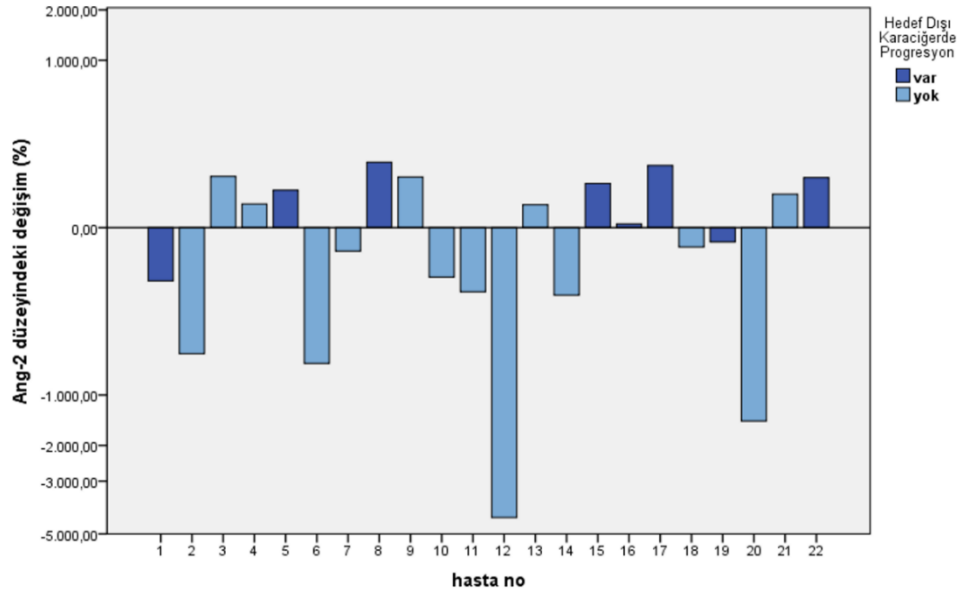


Şekil 4.7 PDGF-BB düzeylerinin tedavi sonrası 1. Günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının grafiksel gösterimi.

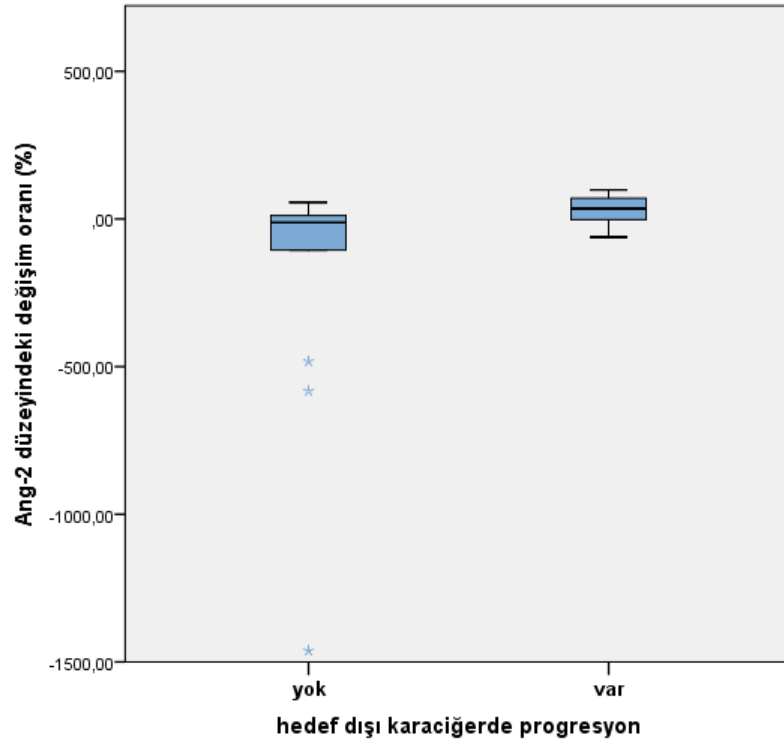


Şekil 4.8 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda PDGF-BB düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,017).

Ang-2 düzeylerinin zamansal değişimleri incelendiğinde, tedavi öncesi ve 1. gün ölçümlerinde düzeylerin istatistiksel açıdan anlamlı değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. Ang-2 düzeyleri tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre 11 hastada azalırken, 11 hastada artmıştır (Şekil 4.9). Hedef dışı progresyon saptanan hastalarda Ang-2'nin değişim oranı ortancası artış yönünde iken (%35,1; IQR: %-2,1-70,4), progresyon saptanmayan hastalarda azalış yönündedir (%-32,1; IQR: %-482,1-11,9). Bu iki grup arasında değişim oranlarının miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı (p=0,029) fark saptanmıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.9 Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. Günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının grafiksel gösterimi.



Şekil 4.10 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,029).

Ek olarak Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. gün ve 30. gün değerleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Ang-2 düzeyleri tedavi sonrası 30. günde 1. güne göre 7 hastada azalırken, 15 hastada artmıştır. Hedef dışı progresyon saptanan hastalarda Ang-2'nin değişim oranı ortancası azalış yönünde iken (%-9,1; IQR: %-117,5-24,8), progresyon saptanmayan hastalarda artış yönündedir (%37,4; IQR: %17,1-71,7). Bu iki grup arasında değişim oranlarının miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,041$) fark saptanmıştır (Şekil 4.11).

Bu bulgulara ek olarak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da;

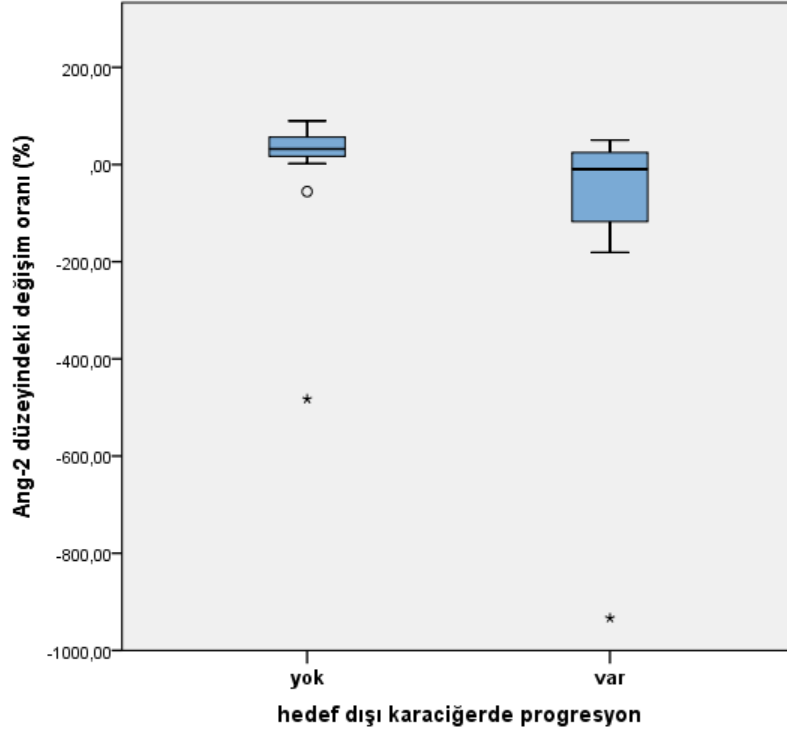
- VEGF-A düzeylerinin 7. günde 1. güne göre değişim oranı ortancası ex hastalarda artış gösterirken, yaşayan hastalarda azalmıştır ($p=0,062$).

- PDGF-BB düzeylerinin 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranı ortancası ex hastalarda artış gösterirken, yaşayan hastalarda azalmıştır ($p=0,053$).

- VEGF-A düzeylerinin 30. günde 1. güne göre değişim oranı ortancası ekstrahepatik progresyon saptanmayan hastalarda artış gösterirken, saptanan hastalarda azalmıştır ($p=0,065$).

- IL-6 düzeylerinin 30. günde 7. güne göre değişim oranı ortancası hedef karaciğerde yanıt saptanan hastalarda artış gösterirken, progresyon izlenen hastalarda azalmıştır ($p=0,055$).

- Hedef dışı karaciğerde progresyon saptanan hastalarda Ang-2 düzeylerinin 7. günde tedavi öncesine göre değişim oranı ortancası hedef dışı progresyon saptanan hastalarda artış gösterirken, progresyon saptanmayan hastalarda azalmıştır. ($p=0,065$).



Şekil 4.11 Hedef dışı progresyon saptanan ve saptanmayan hastalarda Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre değişim oranlarının kutu grafiği ile gösterimi (p=0,041).

5. TARTIŞMA

Literatürde çalışmamıza benzer şekilde ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik belirteçler üzerine yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmakta olup, mevcut çalışmaların sonuçları kronolojik şekilde Tablo 5.1’de özetlenmiştir.

Çalışmamızda; hedef dışı progresyon saptanan hastalarda Ang-2’nin tedavi sonrası 1. ve 7. gün düzeylerinin, progresyon saptanmayanlara göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.5). Bir başka ifade ile, Ang-2’nin tedavi sonrası 1. ve 7. gün düzeylerinde düşüklük, hedef dışında progresyon ön görüsü için anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık, Carpizo ve ark. 22 hastalık bir kohortta genel sağkalım süresi daha kısa olan grupta bazal Ang-2 düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek saptandığını rapor etmişlerdir (5). Rosenbaum ve ark. da 42 hastalık bir kohortta genel sağ kalım süresi daha kısa olan hastalarda bazal Ang-2 düzeylerinin daha yüksek, tüm karaciğerde 1. ayda progresyon saptanan hastalarda 3. gün ve 7. gün Ang-2 düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (6). Literatürde mevcut benzer diğer iki çalışmada ise belirlenmiş hasta grupları arasında mutlak serum Ang-2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç rapor edilmemiştir (7, 57). Mutlak Ang-2 düzeylerini; Rosenbaum ve ark.’nın kısa sağkalım süreli grupta 3. ve 7. gün düzeylerini uzun sağkalım süreli gruba göre yüksek bulmaları, bizim ise bu çalışmada sağkalımını daha uzun saptadığımız hedef dışı karaciğerde progresyon saptanan hasta grubunda progresyon saptanmayanlara göre 1. ve 7. gün düzeylerini daha düşük bulmamız tutarsız bulgular olarak yorumlanabilir.

Ek olarak bizim çalışmamızda; istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, tedavi sonrası 1. günde tedavi öncesine göre (erken dönem) Ang-2 düzeylerindeki ortanca değişim oranının hedef dışı progresyon saptanan hastalarda artış ve progresyon saptanmayanlarda azalış gösterdiği, tedavi sonrası 30. günde 1. güne göre (geç dönem) ise hedef dışı progresyon saptanan hastalarda düzeylerdeki ortanca değişimin azalış ve progresyon saptanmayan hastalarda artış gösterdiği saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.8). Carpizo ve ark. da, bu bağlamda bizim çalışmamız ile uyumlu olarak, genel sağ kalım süresi daha kısa olan hasta grubunda Ang-2 düzeylerinin tedavi sonrası erken dönemde (6.saat, 3.gün, 14.gün) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gösterdiğini saptamışlardır (5). Diğer yandan Rosenbaum ve ark.’nın kısa sağkalım süreli grupta tedavi sonrası erken dönemde Ang-2 düzeylerinde artış

Tablo 5.1 ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik belirteçler üzerine çalışmalar

Yazarlar ve Tarih	Hastaların Tanıları ve Sayısı	Analiz Edilen Anjiyojenik Belirteçler	Kan Örneği Toplama Zamanları	Bulgular
Carpizo ve ark. 2014 (5)	HCC: 7 mKRK: 15	VEGF, Ang-2, PDGF-BB, bFGF, Tsp-1, follistatin, leptin, IL-8, PECAM-1	Tedavi öncesi, 6. saat, 3. gün, 14. gün, 30. gün, 90. gün, 120. gün	Genel sağkalım süresi daha kısa (<6 ay) olan grupta: - Bazal Ang-2 ve IL-8 düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. - VEGF, Ang-2 ve PDGF-BB düzeylerinde tedavi sonrası çeşitli zamanlarda (6. saat, 3. gün, 14. gün) istatistiksel açıdan anlamlı artışlar saptanmıştır.
Lewandowski ve ark. 2016 (7)	HCC: 20 (10 hastaya yalnız ⁹⁰ Y, 10 hastaya ⁹⁰ Y ve sorafenib kombinasyon tedavisi)	Ang-2, HGF, IL-6, IL-8, CRP, PDGF, VEGF	Tedavi öncesi, 2. hafta, 4. hafta	İstatistiksel açıdan anlamlı olarak: - PDGF-BB düzeyleri tedavi sonrası 2. haftada kombinasyon tedavisi alan grupta azalmış, yalnız ⁹⁰ Y tedavisi alan grupta artmıştır. - HGF düzeylerinin 2. haftadaki ve IL-6 düzeylerinin ise 4. haftadaki tedavi öncesine göre artış oranları kombinasyon tedavisi uygulanan grupta daha yüksek saptanmıştır.
Rosenbaum ve ark. 2016 (6)	mKRK: 42	Ang-2, bFGF, HGF, Tsp-1, VEGF, PDGF-BB, SDF-1a,	Tedavi öncesi, tedaviden hemen sonra, 1. gün, 3. gün, 7. gün, 30. gün	İstatistiksel açıdan anlamlı olarak: - Bazal Ang-2 düzeyleri genel sağkalım süresi daha kısa (<6 ay) olan grupta daha yüksek saptanmıştır. - Üçüncü ve 7. gün Ang-2 düzeyleri erken dönemde karaciğerde progresyon saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.
Soydal ve ark. 2022 (57)	mKRK: 23	VEGF, Ang-2, bFGF, HGF, PDGF	Tedavi öncesi, 1. gün, 1. hafta, 6. hafta	İstatistiksel açıdan anlamlı olarak: - Birinci haftada bFGF ve PDGF düzeylerinde artış saptanan hastalar ile 6. haftada VEGF düzeylerinde artış saptanan hastaların ortanca genel sağkalım süreleri, artış saptanmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur. - Birinci haftada bFGF düzeylerinde artış saptanan hastaların progresyonsuz sağkalım süreleri, artış saptanmayan hastalara göre daha kısa bulunmuştur.

saptamaları, bizim de bu çalışmada hedef dışı progresyon saptanan hasta grubunda erken dönemde Ang-2 düzeylerinde artış saptamamız birbirini destekler nitelikte bulgulardır. Nitekim bizim çalışmamızda hedef dışı progresyon saptanan grubun genel sağkalım süresi, progresyon saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.3).

Anjiyopöietinler, Tie reseptörleri üzerinden etkilerini ortaya koyan ve VEGF yolağıyla ortak çalışan bir mekanizma ile anjiyojenezde rol oynayan önemli bir belirteç grubudur. Ancak anjiyopöietinlerin anjiyojenezdeki rollerinin moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (66). Ang-2'nin tümör anjiyojenezindeki etkileri açısından literatürde çelişkili bulgular mevcuttur. Ang-2 ekspresyonunun tümör büyümesini ve invaziv davranışını desteklediğini rapor eden çalışmalar (67-69) olduğu gibi, tümör anjiyojenezi ve büyümesi üzerinde negatif etkiler gösterdiğini bildiren çalışmalar (70-72) da mevcuttur. Bizim çalışmamızda ve literatürdeki diğer çalışmalarda hasta grupları; primer malignite çeşitliliği, hastaların ⁹⁰Y mikroküre tedavisi öncesi almış oldukları diğer onkolojik tedaviler ve ⁹⁰Y mikroküre tedavisi aldıkları dönemdeki hastalığın yaygınlığı-evresi açısından oldukça heterojendir. Bu nedenle, Ang-2'nin tümör anjiyojenezi üzerinde pozitif mi negatif mi etki gösterdiği veya hangi durumlarda pozitif hangi durumlarda negatif etki gösterdiği konularının da tam olarak aydınlatılamadığı göz önünde bulundurulduğunda, bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar arasında mutlak Ang-2 düzeyleri açısından bazı tutarsızlıkların bulunmasının bir çelişki olarak yorumlanması doğru olmayabilir. Ang-2 düzeylerinin mutlak değerleri ile tedavi sonrası değişim paterni ve miktarı bağlamında çalışmamızdaki bulgular, literatürde mevcut diğer benzer çalışmaların (5-7, 57) bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde; ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik cevabı yansıması açısından Ang-2'nin mutlak (bazal veya tedavi sonrası) serum düzeylerinden çok; tedavi sonrası değişim paterni ve miktarının (artış/azalış trendinin) değerlendirilmesinin daha doğru bir yöntem olacağı hipotezi öne sürülebilir.

Bizim çalışmamızda osteopontinin tedavi sonrası 30. gün düzeyleri; ekstrahepatik progresyon saptanan hastalarda, saptanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (Bkz. Şekil 4.6). Ancak hasta grupları arasında tedavi sonrası herhangi bir zamanda osteopontin düzeylerindeki değişim miktarı-trendi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki benzer

diğer çalışmaların hiçbirinde osteopontin düzeyleri çalışılmamış, dolayısıyla osteopontin düzeyleri ile ilgili herhangi bir bulgu rapor edilmemiştir (5-7, 57). Çalışmamız ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde prognoz ön görüşünde osteopontinin önemini açığa çıkaran ilk çalışmadır. Osteopontin tümör mikroçevresinde gerek stromal hücrelerden gerekse kanser hücrelerinden salgılanan; tümör anjiyojenezinde, büyümesinde ve metastazında önemli role sahip bir glikoproteindir (12, 73). Çeşitli kanser türlerinde osteopontinin tümör progresyonu ve metastazı ile ilişkisi gösterilmiştir (74-78). Bu bağlamda bizim bu çalışmadaki bulgularımız da literatürdeki verileri destekler niteliktedir.

Bu çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, PDGF-BB düzeylerinin 1. günde tedavi öncesine göre; hedef dışı progresyonu olan hastalarda değişim oranının ortancasının artış gösterir iken, progresyon göstermeyen hastalarda azaldığı saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.7). Carpizo ve ark. genel sağkalım süresi daha kısa olan hastalarda tedavi sonrası 3. ve 14. günlerde PDGF-BB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğunu saptamışlardır (5). Soydal ve ark. 1. Haftada PDGF-BB düzeylerinde artış saptanan hastaların genel sağ kalım sürelerinin daha kısa olduğunu rapor etmişlerdir (57). PDGF-BB tümör anjiyojenezinde rol alan önemli bir büyüme faktörüdür ve etkilerini özellikle perisit takviyesi ve eritropoietin üretimi üzerinden etkilerini gösterir (79-81). PDGF-BB inhibisyonunun antitümör etki gösterdiği, ayrıca kemoterapi ve radyoterapinin antitümör etkilerini artırdığı yönünde yayınlar da mevcuttur (82-85). Dolayısı ile bizim çalışmamızda ve benzer diğer çalışmalarda (5, 57) bildirilen bulgular literatürü bu bağlamda destekler nitelikte olup, ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde PDGF-BB'nin anjiyojenik cevabı yansıtan önemli bir belirteç olduğunu kanıtlamaktadır. Lewandowski ve ark. (7) sadece ⁹⁰Y mikroküre ve ⁹⁰Y mikroküre + sorafenib kombinasyon tedavisi uyguladıkları iki hasta grubunda tedavi öncesine göre PDGF değişimlerini iki grup arasında karşılaştırdıklarında; kombinasyon tedavisi alan grupta 2. ve 4. haftalarda belirteç düzeylerini azaldığını, sadece ⁹⁰Y mikroküre tedavisi alan grupta ise 4. haftada belirteç düzeylerinin arttığını saptamışlardır. VEGF düzeyi iki grupta da tedavi öncesine göre artış gösterse de, bu artış oranları herhangi bir zamanda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgular ışığında yazarlar, sorafenibin ağırlıklı etkisini VEGF üzerinden değil PDGF üzerinden gösteriyor olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir.

Carpizo ve ark. bazal IL-8 serum düzeyleri ile sağ kalım arasında ilişki olduğunu belirttikleri çalışmalarında, genel sağ kalım süresi kısa olan hastalarda diğer hastalara göre IL-8 serum düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (5). Bizim çalışmamızda IL-8 de dahil olmak üzere hiçbir belirteçin bazal serum düzeyleri açısından, belirlediğimiz hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Soydal ve ark. 6. haftadaki serum VEGF düzeylerinin, tedavi edilen karaciğer lobunda progresyon saptanan hastalarda progresyon saptanmayan (PY ve SH) hastalara göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu saptamışlardır (57). Bizim çalışmamızda VEGF-A düzeylerinin bazal ve tedavi sonrası herhangi bir zamandaki serum düzeyleri açısından, belirlediğimiz hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da VEGF-A'nın 7. gün düzeyleri ekstrahepatik progresyon saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur ($p=0,065$). Ayrıca yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; takip süresinde kaybedilen (ex) hastalarda VEGF-A'nın 7. günde 1. güne göre değişim oranının artış gösterirken, hayatta kalan hastalarda azalma gösterdiği saptanmıştır ($p=0,062$).

Gerek bizim çalışmamız, gerekse literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; Ang-2 ve PDGF-BB düzeylerinde Y90-mikroküre tedavisi sonrası erken dönemde artış saptanan hastalarda, tedavi etkinliğini arttırmak, progresyonu engellemek veya geciktirmek ve böylelikle prognozu daha iyi hale getirmek amacıyla Ang-2 ve/veya PDGF-BB'yi hedefleyen antianjiyojenik tedavilerin tedavi şemasına kombine tedaviler olarak eklenmesi ön görülebilir. Ancak, tümör anjiyojenезini sadece belli anjiyojenik faktörlerin inhibisyonu üzerinden engellenme çabaları, anjiyojenез sürecinin son derece karmaşık bir biyolojik süreç olması ve henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış kontrol noktaları bulunması mevcut kombine tedavilerin halihazırda yaygın kullanım alanı bulamamasının başlıca nedenlerindedir. Bu konuda hala geniş randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ang-2 ve PDGF-BB belirteçlerinin yanısıra, bilgimiz dahilinde literatürde ilk kez çalışmamızda yer verilen ve ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik cevabı gösterme anlamında önemli bir belirteç olabileceği sonuçlarımızla tespit edilen osteopontin de bu bağlamda

gelecekte yapılacak klinik çalışmalarda mutlaka araştırılması gereken önemli bir belirteç olarak kabul edilebilir.

PERCIST kriterleri, kanser hastalarında tedavi yanıtı değerlendirmede sistematik ve yapılandırılmış bir klavuz önerisi olarak ilk kez 2009 yılında tanıtılmıştır(86). Daha sonra birçok çalışmada PERCIST kriterlerinin çeşitli kanser türlerinde tedavi sonrası klinik yanıtı ve prognozu başarılı bir şekilde öngörebildiği bildirilmiştir (87-94). mRECIST özellikle HCC’de olmak üzere, karaciğerde tedavi yanıtı değerlendirmesinde tümör boyutu değişimine dayalı konvansiyonel radyolojik yanıt değerlendirme kriterlerinin yetersiz olduğu gerekçesi ile ilk olarak 2010 yılında tanıtılmıştır (95). Karaciğer malignitelerine yönelik sistemik ve hedefe yönelik tedavilerde yanıt değerlendirmede yaygın bir şekilde kullanılmış ve kabul görmüş bir radyolojik yanıt değerlendirme sistemidir (96-102). Bizim çalışmamızda, PERCIST ve mRECIST kriterlerini kullanarak erken tedavi yanıtı açısından oluşturduğumuz hasta grupları arasında (hedef karaciğerde tedavi yanıt durumu, hedef dışı progresyon durumu, ekstrahepatik progresyon durumu) genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3). Bu bulguya dayanarak ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası erken dönem değerlendirmede (1-2. ay) hedef karaciğerde, hedef dışı karaciğerde veya ekstrahepatik olarak PERCIST ve/veya mRECIST kriterlerine göre progresyon saptanan hastaların genel sağkalım sürelerinin daha kısa olacağı çıkarımı yapılabilir. Bilgimiz dahilinde çalışmamız; literatürdeki benzer diğer çalışmalar arasında, tedavi yanıtının metabolik (PERCIST) ve radyolojik (mRECIST) kriterlerinin beraber kullanılarak oluşturulduğu, ayrıca hedef dışı karaciğer ve ekstrahepatik progresyon durumunun genel sağkalım ile ilişkisinin ortaya koyulduğu tek çalışmadır (5-7, 57).

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısının az olması, hastaların primer malignite tanısı çeşitliliği açısından oldukça heterojen olması, takip süresinin kısa olması, bazı hastaların tedavi öncesi görüntüleme tetkiklerinin tarihi ile tedavi tarihi arasında görece uzun bir süre bulunması ve bu durumun erken dönem tedavi yanıtı değerlendirmesini zorlaştırması olarak ifade edilebilir.

Kısıtlılıklarına rağmen bu çalışma ile; ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde anjiyojenik cevabı gösterebilecek belirteçler konusunda çeşitli yeni bulgular ortaya konmuş, bu belirteçlerin prognostik değerleri konusunda önemli saptamalarda bulunulmuş ve bu

konuda literatürdeki oldukça kısıtlı verilere önemli katkılar sağlanmıştır. Ayrıca ^{90}Y mikroküre tedavisinde erken dönem tedavi yanıtının genel sağ kalımı önemli ölçüde öngörebildiği ortaya konmuştur.



6. SONUÇ

⁹⁰Y mikroküre tedavisinde Ang-2, osteopontin ve PDGF-BB tedavi yanıtı ve prognoz ön görüşü açısından ümit vaad eden anjiyojenez belirteçleridir. ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde osteopontinin prognoz öngörmedeki önemi literatürde ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Tedavi sonrası Ang-2'nin 1. ve 7. günlerdeki, osteopontinin de 30. gündeki mutlak serum düzeyleri ve Ang-2 ve PDGF-BB düzeylerindeki zamansal değişim trendi-miktarları (Ang-2 için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün ve tedavi sonrası 1. Gün ile 30. Gün; PDGF-BB için tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün) prognoz öngörüsünde istatistiksel olarak anlamlı öneme sahiptir. Anjiyojenezin halihazırda tam olarak aydınlatılamamış oldukça karışık bir süreç olması, asıl tedavi edici etkisi iyonize radyasyon ile sağlanan ⁹⁰Y mikroküre tedavisinin minimal embolizasyon gibi farklı etkilerinin de olması ve bu farklı etkilerin anjiyojenez sürecinin farklı yollar ile etkiliyor olabileceği göz önüne alındığında; gelecekte daha büyük ve homojen hasta gruplarıyla yapılacak olan prospektif çalışmalar, mevcut bulguların teyidi ve özellikle belirteçlerin ⁹⁰Y mikroküre tedavisi sonrası değişim miktarı-trendi bağlamında bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunamayan değişikliklerin araştırılması açısından yararlı olacaktır. ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde prognostik önemi olabilecek belirteçlerin ortaya konması; tedavi için hasta seçimi/yönetiminde ve ⁹⁰Y mikroküre tedavisine ek olarak kullanılacak antianjiyojenik tedavilerin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Bozkurt MF, Salanci BV, Ugur O. Intra-Arterial Radionuclide Therapies for Liver Tumors. *Semin Nucl Med.* 2016;46(4):324-39.
2. Liekens S, De Clercq E, Neyts J. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol.* 2001;61(3):253-70.
3. Khosravi Shahi P, Fernandez Pineda I. Tumoral angiogenesis: review of the literature. *Cancer Invest.* 2008;26(1):104-8.
4. Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical implications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):1207-25.
5. Carpizo DR, Gensure RH, Yu X, Gendel VM, Greene SJ, Moore DF, et al. Pilot study of angiogenic response to yttrium-90 radioembolization with resin microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(2):297-306 e1.
6. Rosenbaum CE, van den Hoven AF, Braat MN, Koopman M, Lam MG, Zonnenberg BA, et al. Yttrium-90 radioembolization for colorectal cancer liver metastases: a prospective cohort study on circulating angiogenic factors and treatment response. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):92.
7. Lewandowski RJ, Andreoli JM, Hickey R, Kallini JR, Gabr A, Baker T, et al. Angiogenic Response following Radioembolization: Results from a Randomized Pilot Study of Yttrium-90 with or without Sorafenib. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(9):1329-36.
8. Angelucci A, Delle Monache S, Cortellini A, Di Padova M, Ficorella C. "Vessels in the Storm": Searching for Prognostic and Predictive Angiogenic Factors in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1).
9. Alsultan AA, Barentsz MW, Smits MLJ, Koopman M, Lam M, Rosenbaum C. Angiogenesis in (90)Y-Radioembolization of Colorectal Liver Metastases. *Semin Nucl Med.* 2019;49(3):204-10.
10. Takahashi Y, Bucana CD, Liu W, Yoneda J, Kitadai Y, Cleary KR, et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1146-51.
11. Gopinathan G, Milagre C, Pearce OM, Reynolds LE, Hodivala-Dilke K, Leinster DA, et al. Interleukin-6 Stimulates Defective Angiogenesis. *Cancer Res.* 2015;75(15):3098-107.
12. Chakraborty G, Jain S, Behera R, Ahmed M, Sharma P, Kumar V, et al. The multifaceted roles of osteopontin in cell signaling, tumor progression and angiogenesis. *Curr Mol Med.* 2006;6(8):819-30.
13. Schoenleber SJ, Kurtz DM, Talwalkar JA, Roberts LR, Gores GJ. Prognostic role of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009;100(9):1385-92.
14. Bestas R, Kaplan MA, Isikdogan A. The correlation between serum VEGF levels and known prognostic risk factors in colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(130):267-71.
15. Sung CY, Son MW, Ahn TS, Jung DJ, Lee MS, Baek MJ. Expression of placenta growth factor in colorectal carcinomas. *J Korean Soc Coloproctol.* 2012;28(6):315-20.
16. Ahmad SA, Liu W, Jung YD, Fan F, Wilson M, Reinmuth N, et al. The effects of angiopoietin-1 and -2 on tumor growth and angiogenesis in human colon cancer. *Cancer Res.* 2001;61(4):1255-9.

17. Ionescu C, Berindan-Neagoe I, Burz C, Balacescu O, Balacescu L, Tudoran O, et al. The clinical implications of platelet derived growth factor B, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in colorectal cancer. *J BUON*. 2011;16(2):274-6.
18. McCarty MF, Somcio RJ, Stoeltzing O, Wey J, Fan F, Liu W, et al. Overexpression of PDGF-BB decreases colorectal and pancreatic cancer growth by increasing tumor pericyte content. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2114-22.
19. Sonvilla G, Allerstorfer S, Stattner S, Karner J, Klimpfing M, Fischer H, et al. FGF18 in colorectal tumour cells: autocrine and paracrine effects. *Carcinogenesis*. 2008;29(1):15-24.
20. Matsuda Y, Ueda J, Ishiwata T. Fibroblast growth factor receptor 2: expression, roles, and potential as a novel molecular target for colorectal cancer. *Patholog Res Int*. 2012;2012:574768.
21. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(3):211-20.
22. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-6.
23. Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(3):370-98.
24. Xu RH, Shen L, Wang KM, Wu G, Shi CM, Ding KF, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter, phase II clinical study of famitinib in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(3).
25. Li J, Qin SK, Bai YX, Deng YH, Yang L, Xu RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centered phase 3 trial comparing fruquintinib versus placebo plus best supportive care in Chinese patients with metastatic colorectal cancer (FRESCO). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35.
26. Van Cutsem E, Prenen H, D'Haens G, Bennouna J, Carrato A, Ducreux M, et al. A phase I/II, open-label, randomised study of nintedanib plus mFOLFOX6 versus bevacizumab plus mFOLFOX6 in first-line metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2015;26(10):2085-91.
27. Van Cutsem E, Yoshino T, Hocke J, Oum'Hamed Z, Studeny M, Tabernero J. Rationale and Design for the LUME-Colon 1 Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Nintedanib Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in Patients With Advanced Colorectal Cancer Refractory to Standard Treatment. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):91-4 e1.
28. Peeters M, Strickland AH, Lichinitser M, Suresh AV, Manikhas G, Shapiro J, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of trebananib (AMG 386) in combination with FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(3):503-11.
29. Meyerhardt JA, Ancukiewicz M, Abrams TA, Schrag D, Enzinger PC, Chan JA, et al. Phase I study of cetuximab, irinotecan, and vandetanib (ZD6474) as therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2012;7(6):e38231.
30. Cabebe EC, Fisher GA, Sikic BI. A phase I trial of vandetanib combined with capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2012;30(3):1082-7.

31. Bendel JC, Sauri T, Cubillo A, Lopez-Lopez C, Alfonso PG, Hussein MA, et al. Final results of the McCAVE trial: A double-blind, randomized phase 2 study of vanucizumab (VAN) plus FOLFOX vs. bevacizumab (BEV) plus FOLFOX in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35.
32. Wilson PM, El-Khoueiry A, Iqbal S, Fazzino W, LaBonte MJ, Groshen S, et al. A phase I/II trial of vorinostat in combination with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer who previously failed 5-FU-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(5):979-88.
33. Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell*. 2014;26(5):605-22.
34. Hayashi H, Arao T, Matsumoto K, Kimura H, Togashi Y, Hirashima Y, et al. Biomarkers of reactive resistance and early disease progression during chemotherapy plus bevacizumab treatment for colorectal carcinoma. *Oncotarget*. 2014;5(9):2588-95.
35. Alidzanovic L, Starlinger P, Schauer D, Maier T, Feldman A, Buchberger E, et al. The VEGF rise in blood of bevacizumab patients is not based on tumor escape but a host-blockade of VEGF clearance. *Oncotarget*. 2016;7(35):57197-212.
36. Tabernero J, Paccard C, Chiron M, Dochy E, Van Cutsem E. Placental growth factor and the angiogenic environment based on analysis of baseline plasma biomarkers from the VELOUR trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(4).
37. Duda DG, Willett CG, Ancukiewicz M, di Tomaso E, Shah M, Czito BG, et al. Plasma soluble VEGFR-1 is a potential dual biomarker of response and toxicity for bevacizumab with chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):577-83.
38. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, Boucher Y, Ancukiewicz M, Sahani DV, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol*. 2009;27(18):3020-6.
39. Raut CP, Boucher Y, Duda DG, Morgan JA, Quek R, Ancukiewicz M, et al. Effects of sorafenib on intra-tumoral interstitial fluid pressure and circulating biomarkers in patients with refractory sarcomas (NCI protocol 6948). *PLoS One*. 2012;7(2):e26331.
40. Zhu AX, Ancukiewicz M, Supko JG, Sahani DV, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and biomarkers of cediranib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *Clin Cancer Res*. 2013;19(6):1557-66.
41. Talenfeld AD, Sista AK, Madoff DC. Transarterial therapies for primary liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(2):323-51.
42. Habib A, Desai K, Hickey R, Thornburg B, Lewandowski R, Salem R. Transarterial approaches to primary and secondary hepatic malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(8):481-9.
43. Mahnken AH, Pereira PL, de Baere T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology*. 2013;266(2):407-30.
44. Shim JH, Park JW, Kim JH, An M, Kong SY, Nam BH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci*. 2008;99(10):2037-44.

45. Hsieh MY, Lin ZY, Chuang WL. Serial serum VEGF-A, angiopoietin-2, and endostatin measurements in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transcatheter arterial chemoembolization. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(8):314-22.
46. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):914-21.
47. Xiong ZP, Yang SR, Liang ZY, Xiao EH, Yu XP, Zhou SK, et al. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2004;3(3):386-90.
48. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol.* 2004;10(19):2878-82.
49. Jia ZZ, Jiang GM, Feng YL. Serum HIF-1alpha and VEGF levels pre- and post-TACE in patients with primary liver cancer. *Chin Med Sci J.* 2011;26(3):158-62.
50. Ronald J, Nixon AB, Marin D, Gupta RT, Janas G, Chen W, et al. Pilot Evaluation of Angiogenesis Signaling Factor Response after Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* 2017;285(1):311-8.
51. Korse CM, Bonfrer JM, Prevoe W, Baas P, Taal BG. Increase of angiogenic growth factors after hepatic artery embolization in patients with neuroendocrine tumours. *Tumour Biol.* 2011;32(4):647-52.
52. Poon RT, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. High serum levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Oncol Rep.* 2004;11(5):1077-84.
53. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47(14):2117-27.
54. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64(5):1090-8.
55. Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist.* 2012;17(3):359-66.
56. Hoffmann K, Ganten T, Gotthardt D, Radeleff B, Settmacher U, Kollmar O, et al. Impact of neo-adjuvant Sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients - a prospective, randomized, double-blind, phase III trial. *BMC Cancer.* 2015;15:392.
57. Soydal C, Araz M, Durmaz M, Ozkan E, Erguder BI, Kucuk NO, et al. Elevated Angiogenic Factor Levels After Transarterial Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases May Predict a Poor Prognosis. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2022;31(2):114-22.

58. Grabham P, Sharma P. The effects of radiation on angiogenesis. *Vasc Cell*. 2013;5(1):19.
59. Gil Marques F, Poli E, Malaquias J, Carvalho T, Portelo A, Ramires A, et al. Low doses of ionizing radiation activate endothelial cells and induce angiogenesis in peritumoral tissues. *Radiother Oncol*. 2019;141:256-61.
60. Marques FG, Poli E, Rino J, Pinto MT, Diegues I, Pina F, et al. Low Doses of Ionizing Radiation Enhance the Angiogenic Potential of Adipocyte Conditioned Medium. *Radiat Res*. 2019;192(5):517-26.
61. Jabbari N, Nawaz M, Rezaie J. Bystander effects of ionizing radiation: conditioned media from X-ray irradiated MCF-7 cells increases the angiogenic ability of endothelial cells. *Cell Commun Signal*. 2019;17(1):165.
62. Gorski DH, Beckett MA, Jaskowiak NT, Calvin DP, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res*. 1999;59(14):3374-8.
63. 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(5):1682-99.
64. Bozkurt MF. Radionuclide Therapy in Liver Tumors. In: Bekiş R, Polack B, Bozkurt MF, editors. *Radionuclide Therapy*. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 231-57.
65. Salem R, Padia SA, Lam M, Chiesa C, Haste P, Sangro B, et al. Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022.
66. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett*. 2013;328(1):18-26.
67. Bach F, Uddin FJ, Burke D. Angiopoietins in malignancy. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(1):7-15.
68. Imanishi Y, Hu B, Jarzynka MJ, Guo P, Elishaev E, Bar-Joseph I, et al. Angiopoietin-2 stimulates breast cancer metastasis through the alpha(5)beta(1) integrin-mediated pathway. *Cancer Res*. 2007;67(9):4254-63.
69. Imanishi Y, Hu B, Xiao G, Yao X, Cheng SY. Angiopoietin-2, an angiogenic regulator, promotes initial growth and survival of breast cancer metastases to the lung through the integrin-linked kinase (ILK)-AKT-B cell lymphoma 2 (Bcl-2) pathway. *J Biol Chem*. 2011;286(33):29249-60.
70. Lee OH, Fueyo J, Xu J, Yung WK, Lemoine MG, Lang FF, et al. Sustained angiopoietin-2 expression disrupts vessel formation and inhibits glioma growth. *Neoplasia*. 2006;8(5):419-28.
71. Cao Y, Sonveaux P, Liu S, Zhao Y, Mi J, Clary BM, et al. Systemic overexpression of angiopoietin-2 promotes tumor microvessel regression and inhibits angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res*. 2007;67(8):3835-44.
72. Fagiani E, Lorentz P, Kopfstein L, Christofori G. Angiopoietin-1 and -2 exert antagonistic functions in tumor angiogenesis, yet both induce lymphangiogenesis. *Cancer Res*. 2011;71(17):5717-27.
73. Butti R, Kumar TVS, Nimma R, Banerjee P, Kundu IG, Kundu GC. Osteopontin Signaling in Shaping Tumor Microenvironment Conducive to Malignant Progression. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1329:419-41.

74. Kumar S, Sharma P, Kumar D, Chakraborty G, Gorain M, Kundu GC. Functional characterization of stromal osteopontin in melanoma progression and metastasis. *PLoS One*. 2013;8(7):e69116.
75. Chakraborty G, Jain S, Kundu GC. Osteopontin promotes vascular endothelial growth factor-dependent breast tumor growth and angiogenesis via autocrine and paracrine mechanisms. *Cancer Res*. 2008;68(1):152-61.
76. Pang X, Gong K, Zhang X, Wu S, Cui Y, Qian BZ. Osteopontin as a multifaceted driver of bone metastasis and drug resistance. *Pharmacol Res*. 2019;144:235-44.
77. Mirzaei A, Mohammadi S, Ghaffari SH, Yaghmaie M, Vaezi M, Alimoghaddam K, et al. Osteopontin b and c Splice isoforms in Leukemias and Solid Tumors: Angiogenesis Alongside Chemoresistance. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):615-23.
78. Li Y, Guo S, Zhao K, Conrad C, Driescher C, Rothbart V, et al. ADAM8 affects glioblastoma progression by regulating osteopontin-mediated angiogenesis. *Biol Chem*. 2021;402(2):195-206.
79. Guo P, Hu B, Gu W, Xu L, Wang D, Huang HJ, et al. Platelet-derived growth factor-B enhances glioma angiogenesis by stimulating vascular endothelial growth factor expression in tumor endothelia and by promoting pericyte recruitment. *Am J Pathol*. 2003;162(4):1083-93.
80. Cao Y, Cao R, Hedlund EM. R Regulation of tumor angiogenesis and metastasis by FGF and PDGF signaling pathways. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(7):785-9.
81. Xue Y, Lim S, Yang Y, Wang Z, Jensen LD, Hedlund EM, et al. PDGF-BB modulates hematopoiesis and tumor angiogenesis by inducing erythropoietin production in stromal cells. *Nat Med*. 2011;18(1):100-10.
82. Pietras K, Rubin K, Sjoblom T, Buchdunger E, Sjoquist M, Heldin CH, et al. Inhibition of PDGF receptor signaling in tumor stroma enhances antitumor effect of chemotherapy. *Cancer Res*. 2002;62(19):5476-84.
83. Timke C, Zieher H, Roth A, Hauser K, Lipson KE, Weber KJ, et al. Combination of vascular endothelial growth factor receptor/platelet-derived growth factor receptor inhibition markedly improves radiation tumor therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(7):2210-9.
84. Thijssen VL, Paulis YW, Nowak-Sliwinska P, Deumelandt KL, Hosaka K, Soetekouw PM, et al. Targeting PDGF-mediated recruitment of pericytes blocks vascular mimicry and tumor growth. *J Pathol*. 2018;246(4):447-58.
85. George D. Platelet-derived growth factor receptors: a therapeutic target in solid tumors. *Semin Oncol*. 2001;28(5 Suppl 17):27-33.
86. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
87. Manohar K, Mittal BR, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Prognostic value of quantitative parameters derived on initial staging 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun*. 2012;33(9):974-81.
88. Yanagawa M, Tatsumi M, Miyata H, Morii E, Tomiyama N, Watabe T, et al. Evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: PET

response criteria in solid tumors versus response evaluation criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2012;53(6):872-80.

89. Ziai D, Wagner T, El Badaoui A, Hitzel A, Woillard JB, Melloni B, et al. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging.* 2013;13:73-80.

90. Skougaard K, Nielsen D, Jensen BV, Hendel HW. Comparison of EORTC criteria and PERCIST for PET/CT response evaluation of patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *J Nucl Med.* 2013;54(7):1026-31.

91. Hyun OJ, Lubner BS, Leal JP, Wang H, Bolejack V, Schuetz SM, et al. Response to Early Treatment Evaluated with 18F-FDG PET and PERCIST 1.0 Predicts Survival in Patients with Ewing Sarcoma Family of Tumors Treated with a Monoclonal Antibody to the Insulinlike Growth Factor 1 Receptor. *J Nucl Med.* 2016;57(5):735-40.

92. Kishikawa T, Suzuki M, Takemoto N, Fukusumi T, Michiba T, Hanamoto A, et al. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) for response evaluation of the neck after chemoradiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2021;43(4):1184-93.

93. Martinez A, Infante JR, Quiros J, Rayo JI, Serrano J, Jimenez P, et al. Prognostic value of PERCIST and PET/CT metabolic parameters after neoadjuvant treatment in patients with esophageal cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2022.

94. Xu J, Li Y, Xie L, Sun X, Cai Z, Wang S, et al. An evaluation of the response to neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of extremities: PERCIST versus RECIST 1.1 criteria after long-term follow-up. *Ann Nucl Med.* 2022;36(6):553-61.

95. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.

96. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, El-Rayes BF, Kauh JS, Chen Z, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol.* 2013;24(4):965-73.

97. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, Bruno O, Dreyer C, Larroque B, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European association for the study of the liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Oncologist.* 2014;19(4):394-402.

98. Akinwande O, Philips P, Scoggins CR, Kelly L, Tatum C, Hahl M, et al. Comparison of tumor response assessment methods in patients with metastatic colorectal cancer after locoregional therapy. *J Surg Oncol.* 2016;113(4):443-8.

99. Masthoff M, Schindler P, Harders F, Heindel W, Wilms C, Schmidt HH, et al. Repeated radioembolization in advanced liver cancer. *Ann Transl Med.* 2020;8(17):1055.

100. Pellegrinelli J, Chevallier O, Manfredi S, Dygai-Cochet I, Tabouret-Viaud C, Nodari G, et al. Transarterial Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma, Liver-Dominant Hepatic Colorectal Cancer Metastases, and Cholangiocarcinoma

Using Yttrium90 Microspheres: Eight-Year Single-Center Real-Life Experience. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(1).

101. Puleo L, Agate L, Bargellini I, Boni G, Piaggi P, Traino C, et al. Yttrium-90 transarterial radioembolization for liver metastases from medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6).

102. Szemitko M, Golubinska-Szemitko E, Warakowski M, Falkowski A. Evaluation of CRC-Metastatic Hepatic Lesion Chemoembolization with Irinotecan-Loaded Microspheres, According to the Site of Embolization. *J Pers Med*. 2022;12(3).



8. EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Primer ve metastatik karaciğer kanseri hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Y-90 mikroküre tedavisinde anjiyojenik faktör düzeyleri ile prognoz arasındaki ilişkinin araştırılması”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, Y-90 mikroküre tedavisinde tedavi sonrası hastalık seyri ile ilişkisi olabilecek bazı faktörlerin kan tetkiki yoluyla araştırılmasıdır. Bu araştırmaya tahmini olarak 22 gönüllünün katılacağını öngörmekteyiz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp, Medikal Onkoloji, Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz ; tedavi öncesi ve tedaviyi aldıktan sonra takibinizde kullanılmak üzere sizden rutinde alınacak olan kan örneklerinin bir kısmından bazı belirteçlerin analizi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılacaktır. Bu çalışma için size fazladan kan alma seansı uygulanmayacak olup, zaten rutin takibinizde alınmış olacak olan kan örnekleri kullanılacaktır. Size fazladan bir girişim uygulanmayacak olması nedeniyle, bu çalışmaya katılmak sizin için ek bir risk oluşturmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecek olup, bu formu imzalayarak bu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Prof Dr. M. Fani BOZKURT tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp, Medikal Onkoloji, Biyokimya ve Radyoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte Prof. Dr Murat Fani BOZKURT veya Dr. Mehmet Emin Mavi'yi 0312 305 1322 (iş) veya 0543 960 8580 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza/Tarih :

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Tel:

İmza/Tarih :

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Tel:

İmza/Tarih :

Ek-2: Bütün hastaların günler arası belirteç düzeyindeki yüzdesel (%) değişim oranları

	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	Hasta No	
	10,92	-21,75	-42,89	-5,03	-17,64	-9,43	8,72	11,59	-36,24	3,81	4,19	20,99	1,7	-8,29	2,95	8,11	-6,61	-34,29	24,77	27,78	8,35	-29,21	HGF 0-1
	32,84	-17,47	-71,69	-12,37	-13,62	-20,82	-15,97	18,64	-12,96	16,65	1,62	5,14	29,9	-0,12	-16,58	42,92	5,27	-0,46	19,53	28,71	27,21	-5,97	HGF 0-7
	4,18	0,49	-13,75	38,58	-4,72	-22,36	-0,33	-1,19	-24,25	32,7	-16,74	65,61	36,76	23,58	4,1	10,98	0,48	-21,8	23,52	25,17	44,54	58,02	HGF 0-30
	24,6	3,51	-20,16	-6,99	3,42	-10,4	-27,05	7,98	17,09	13,35	-2,69	-20,06	28,69	7,55	-20,12	37,89	11,14	25,19	-6,97	1,29	20,59	17,98	HGF 1-7
	-7,57	18,26	20,4	41,52	10,99	-11,81	-9,92	-14,45	8,8	30,03	-21,85	-109,6	35,67	29,43	1,18	3,12	6,65	9,3	-1,67	-3,61	39,49	67,51	HGF 1-30
	-42,67	15,29	33,75	45,34	7,84	-1,27	13,49	-24,37	-10	19,25	-18,66	-74,58	9,79	23,63	17,73	-55,97	-5,06	-21,24	4,95	-4,96	23,8	60,38	HGF 7-30
	66,67	-2391,2	-75,89	-255,16	-87,05	-122,68	-2129,51	-267,21	4,37	-190,01	28,57	-26,36	-569,48	-48,08	-424,41	-85,71	73,18	-93,39	-36,17	-472,86	88,06	-349,29	OPN 0-1
	-658,51	-14007	-37,94	-73,56	-115,83	-65,94	-1572,11	-159,01	30,87	-41,54	68,57	-95,45	-416,69	8,6	5,34	-13,53	-82,93	31,52	-32,98	-221,43	60,86	-329	OPN 0-7
	66,67	-2800,97	-448,36	17,24	-32,38	-16,69	42,85	-381,97	36,34	57,69	44,29	-142,72	-141,69	-90,38	-68,29	6,77	-56,39	52,92	11,7	54,29	78,08	-30,44	OPN 0-30
	-2175,53	41,25	21,57	51,13	-15,38	25,48	25	29,46	27,72	51,19	56	-54,68	22,82	38,28	81,95	38,87	-582,05	64,59	2,35	43,89	-227,87	4,52	OPN 1-7
	0	87,92	-211,77	76,7	29,23	47,6	97,44	-31,25	33,43	85,41	22	-92,09	63,9	-28,57	67,91	49,8	-483,08	75,65	35,16	92,02	-83,61	70,97	OPN 1-30
	95,61	79,44	-297,53	52,32	38,67	29,68	96,58	-86,08	7,9	70,11	-77,27	-24,19	53,22	-108,29	-77,79	17,88	14,51	31,25	33,6	85,78	44	69,59	OPN 7-30
	-100,29	-16,1	77,48	-83,45	3,81	-14,88	28,21	25,11	-10,58	-63,23	-4,3	69,97	-333,9	43,92	-221,83	-287,41	-1,29	-70,99	-18,65	-8,64	-28,61	-195,34	IL6 0-1
	84,46	-3226,02	70,72	-203,59	-5,91	-218,45	38,78	-109,44	-153,44	-40,48	-56,11	84,52	-200,85	-18,4	15,45	-133,59	-2,42	-196,11	5,66	-100,7	22,68	-182,47	IL6 0-7
	-9,09	-678,57	23,43	-131,58	10,48	77,42	21,69	-46,14	-232,8	54,27	26,7	-51,7	96,61	86,35	-126,83	91,6	-22,49	-260,17	2,09	-24,97	-10,44	-22,97	IL6 0-30
	92,24	-2764,7	-30	-65,49	-10,1	-177,2	14,73	-179,66	-129,18	13,94	-49,68	48,45	30,66	-111,11	73,73	39,7	-1,12	-73,17	20,49	-84,74	39,88	4,36	IL6 1-7
	45,53	-570,58	-240,01	-26,23	6,93	80,35	-9,08	-95,14	-200,95	71,98	29,72	-405,15	99,22	75,66	29,52	97,83	-20,93	-110,63	17,48	-15,04	14,13	58,36	IL6 1-30
	-601,89	76,59	-161,54	23,72	15,47	92,91	-27,93	30,22	-31,31	67,45	53,05	-880,01	98,87	88,47	-168,28	96,41	-19,59	-21,63	-3,79	37,73	-42,83	56,47	IL6 7-30
	-322,17	6,08	92,49	82,62	14,12	16,3	22,93	66,86	-24,09	38,14	41,44	39,32	-76,67	13,29	-12151,7	-20	7,43	34,61	92,89	-182,55	-131,41	16,95	VEGFA 0-1
	-554,63	1,7	92,73	83,39	8,52	-30,69	54,81	59,27	-72,12	9,96	-22,25	-143,2	32,22	-9,25	-16,68	29,72	-3,56	69,64	39,81	11,63	-215,36	-121,12	VEGFA 0-7
	-25,58	-3,94	92,77	81,65	72,82	-20,09	48,41	75,11	-254,09	57,62	-22,94	-16,02	31,11	42,14	-46223,1	30,87	-23,22	-16,77	93,3	92,17	-50,81	28,42	VEGFA 0-30
	-55,06	-4,66	-2,58	4,38	-6,53	-56,15	41,37	-22,88	-38,7	-45,56	-129,24	-300,79	61,64	-26	99,05	41,44	-11,87	53,57	-746,68	68,72	-36,28	-166,24	VEGFA 1-7
	70,25	-10,67	3,66	-5,6	68,35	-43,48	33,06	24,92	-185,34	31,48	-109,94	-91,2	61,01	33,27	-278,1	42,39	-33,11	-78,57	5,71	97,23	34,83	13,81	VEGFA 1-30
	80,82	-5,74	6,09	-10,43	70,29	8,11	-14,17	38,9	-105,73	52,93	8,42	52,29	-1,64	47,04	-39600,5	1,64	-18,99	-284,62	88,86	91,14	52,18	67,63	VEGFA 7-30
	1,31	-5,17	-7,97	10,59	-7,06	5,06	7,38	14,16	20,51	34,37	2	-14,56	8,78	-55,43	44,99	-66,86	-19,52	23,94	-51,72	20	-34,12	20,58	PDGFBB 0-1
	-0,6	23,47	-38,25	31,17	10,94	-78,64	4,14	36,77	-4,78	33,32	-4,69	-6,92	-10,79	-98,1	15,47	-118,96	-43,61	33,57	-50,58	2,53	-7,26	-10,99	PDGFBB 0-7
	30,57	1,74	-19,52	46,38	19,9	34,97	14,85	-44,47	18,97	51,72	12,08	6,12	18,48	-27,74	29,23	-44,26	36,88	49,17	-16,8	29,6	-4,57	-55,95	PDGFBB 0-30
	-1,93	27,23	-28,05	23,02	16,81	-88,16	-3,51	26,34	-31,81	-1,61	-6,82	6,67	-21,45	-27,45	-53,65	-31,22	-20,16	12,67	0,75	-21,84	20,03	-39,74	PDGFBB 1-7
	29,65	6,57	-10,7	40,03	25,18	31,5	8,06	-68,3	-1,93	26,43	10,28	18,05	10,63	17,82	-28,65	13,55	47,19	33,18	23,02	11,99	22,03	-96,35	PDGFBB 1-30
	30,98	-28,4	13,55	22,1	10,05	63,6	11,17	-128,48	22,67	27,6	16,01	12,2	26,41	35,52	16,27	34,12	56,04	23,49	22,43	27,77	2,51	-40,51	PDGFBB 7-30
	6,94	-40,98	-26,06	-3,62	-0,9	8,82	-10,07	8,14	44,23	8,02	5,88	-28,88	96,25	0,51	-7,19	34,4	10,94	51,61	1,76	-4,3	-9,66	87,74	IL8 0-1
	6,45	-23,51	-14,19	5,07	0,41	-20,81	-4,87	2,71	20,88	11,13	-7,77	-44,74	95,7	-1827,64	0,96	22,54	5,99	50,66	65,64	-14,04	6,54	21,59	IL8 0-7
	16,89	-1,29	-37,67	23,74	-32,19	12,57	-6,79	-510,98	30,9	44,78	6,32	-49,92	97,21	33,64	-0,84	61,1	18,36	88,4	39,65	-1,32	58,57	87,3	IL8 0-30
	-0,52	12,39	9,41	8,39	1,29	-32,5	4,72	-5,91	-41,86	3,38	-14,51	-12,31	-14,82	-1837,10	7,61	-18,08	-5,56	-1,96	65,02	-9,34	14,77	-539,72	IL8 1-7
	10,69	28,16	-9,21	26,41	-31,01	4,11	2,98	-565,11	-23,91	39,96	0,47	-16,33	25,45	33,29	5,93	40,7	8,33	76,03	38,56	2,86	62,22	-3,6	IL8 1-30
	11,15	17,99	-20,56	19,67	-32,73	27,63	-1,83	-528,02	12,65	37,86	13,08	-3,58	35,08	99,96	-1,82	49,78	13,16	76,49	55,64	11,15	55,67	83,81	IL8 7-30
	53,47	23,02	-1461,8	-5	-8,38	87,28	0,79	41,03	-105,61	11,2	-4303,58	-93,57	-52,45	54,92	97,99	-11,64	-582,62	29,13	11,85	56,54	-482,05	-61,59	ANG2 0-1
	32,08	77,56	-369,14	-101,87	-13,55	-204,34	81,82	51,54	-92,15	-74,9	-6543,01	-41,8	-17,16	-65,58	-23,83	-19,18	-517,38	25,23	-33,74	-22,79	-389,75	5,8	ANG2 0-7
	61,9	66,54	-60,5	-61,88	12,26	86,96	32,02	-65,64	-70,47	-38,22	-770,35	-31,51	12,74	55,74	79,19	21,23	-56,52	64,68	75,08	-153,17	-220,52	-86,96	ANG2 0-30
	-45,96	70,85	69,96	-92,26	-4,76	-2292,58	81,67	17,83	6,55	-96,96	-50,85	26,74	23,15	-267,28	-6050,14	-6,75	9,56	-5,5	-51,72	-182,53	15,86	41,7	ANG2 1-7
	18,12	56,53	89,72	-54,17	19,05	-2,54	31,47	-180,87	17,09	-55,65	80,24	32,06	42,76	1,82	-933,33	29,45	77,07	50,16	71,72	-482,52	44,93	-15,7	ANG2 1-30
	43,9	-49,14	65,79	19,81	22,73	95,71	-273,91	-241,79	11,28	20,97	86,9	7,26	25,52	73,27	83,2	33,91	74,65	52,76	81,36	-106,18	34,55	-98,46	ANG2 7-30

Belirteç isimlerinin yanındaki sayılar belirteç düzey değişiminin hesaplandığı günleri belirtmektedir, örneğin; 0-1: Belirteç düzeyindeki 1. günde tedavi öncesine göre yüzde (%) değişim oranını belirtmektedir.

Ek-3: Oluşturulan hasta gruplarının, kan örneği toplanan bütün günler arasında belirteç düzeylerinde meydana gelen değişimlerin yüzdesel (%) oranları açısından karşılaştırmaları

	Statü								Mann Whitney U testi p değeri
	Sağ				Ex				
	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	
HGF 0-1	15	1,70	-42,89	27,78	7	2,95	-34,29	24,77	0,698
HGF 0-7	15	5,14	-71,69	42,92	7	-5,97	-16,58	19,53	0,418
HGF 0-30	15	0,49	-65,61	44,54	7	4,10	-21,80	58,02	0,503
HGF 1-7	15	7,55	-20,16	37,89	7	-6,97	-27,05	25,19	0,341
HGF 1-30	15	8,80	-109,60	39,49	7	1,18	-14,45	67,51	0,972
HGF 7-30	15	-1,27	-74,58	33,75	7	13,49	-24,37	60,38	0,378
OPN 0-1	15	-75,89	-23911,95	88,06	7	-267,21	-2129,51	-36,17	0,072
OPN 0-7	15	-65,94	-14007,00	68,57	7	-73,56	-1572,11	31,52	0,805
OPN 0-30	15	-16,69	-2800,97	78,08	7	11,70	-381,97	52,92	0,972
OPN 1-7	15	25,48	-2175,53	56,00	7	29,46	2,35	81,95	0,245
OPN 1-30	15	29,23	-483,08	92,02	7	70,97	-31,25	97,44	0,098
OPN 7-30	15	29,68	-297,53	95,61	7	33,60	-86,08	96,58	0,805
IL6 0-1	15	-10,58	-333,90	77,48	7	-70,99	-221,83	28,21	0,341
IL6 0-7	15	-40,48	-3226,02	84,52	7	-109,44	-203,59	38,78	0,698
IL6 0-30	15	10,48	-678,57	96,61	7	-46,14	-260,17	21,69	0,072
IL6 1-7	15	-10,10	-2764,70	92,24	7	4,36	-179,66	73,73	0,916
IL6 1-30	15	14,13	-570,58	99,22	7	-9,08	-110,63	58,36	0,549
IL6 7-30	15	37,73	-880,01	98,87	7	-3,79	-168,28	56,47	0,418
VEGFA 0-1	15	7,43	-322,17	92,49	7	34,61	-12151,65	92,89	0,098
VEGFA 0-7	15	-3,56	-554,63	92,30	7	54,81	-121,12	83,39	0,062
VEGFA 0-30	15	-3,94	-254,09	92,77	7	48,41	-46223,08	93,30	0,341
VEGFA 1-7	15	-26,00	-300,79	68,72	7	4,38	-746,68	99,05	0,549
VEGFA 1-30	15	31,48	-185,34	97,23	7	5,71	-278,10	33,06	0,307
VEGFA 7-30	15	8,42	-105,73	91,14	7	-10,43	-39600,51	88,86	0,307
PDGFBB 0-1	15	-5,17	-66,86	34,37	7	14,16	-51,72	44,99	0,053
PDGFBB 0-7	15	-6,92	-118,96	33,32	7	15,47	-50,58	36,77	0,084
PDGFBB 0-30	15	18,48	-44,26	51,72	7	14,85	-55,95	49,17	0,751
PDGFBB 1-7	15	-20,16	-88,16	27,23	7	0,75	-53,65	26,34	0,503
PDGFBB 1-30	15	17,82	-10,70	47,19	7	8,06	-96,35	40,03	0,418
PDGFBB 7-30	15	26,41	-28,40	63,60	7	16,27	-128,48	23,49	0,084
IL8 0-1	15	5,88	-40,98	96,25	7	1,76	-10,07	87,74	0,751
IL8 0-7	15	0,41	-182764,49	95,70	7	5,07	-4,87	65,64	0,169
IL8 0-30	15	16,89	-49,92	97,21	7	23,74	-510,98	88,40	0,805
IL8 1-7	15	-9,34	-183710,34	14,77	7	4,72	-539,72	65,02	0,245
IL8 1-30	15	8,33	-31,01	62,22	7	5,93	-565,11	76,03	0,916
IL8 7-30	15	13,16	-32,73	99,96	7	-1,82	-528,02	83,81	0,503
ANG2 0-1	15	-11,64	-4303,58	87,28	7	11,85	-61,59	97,99	0,192
ANG2 0-7	15	-65,58	-6543,01	77,56	7	5,80	-101,87	81,82	0,072
ANG2 0-30	15	-31,51	-770,35	86,96	7	32,02	-86,96	79,19	0,459
ANG2 1-7	15	-4,76	-2292,58	70,85	7	-5,50	-6050,14	81,67	0,916
ANG2 1-30	15	29,45	-482,52	89,72	7	-15,70	-933,33	71,72	0,245
ANG2 7-30	15	33,91	-106,18	95,71	7	19,81	-273,91	83,20	0,418

Belirteç isimlerinin yanındaki sayılar belirteç düzey değişiminin hesaplandığı günleri belirtmektedir, örneğin; 0-1: Belirteç düzeyindeki 1. günde tedavi öncesine göre yüzde (%) değişim oranını belirtmektedir. n: hasta sayısı

	Hedef Yanıt								Mann Whitney U testi p değeri
	Yanıt Var (PY+SH)				Yanıt Yok (PH)				
	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	
HGF 0-1	16	2,75	-36,24	27,78	6	-13,13	-42,89	24,77	0,461
HGF 0-7	16	3,38	-20,82	42,92	6	-3,22	-71,69	32,84	0,606
HGF 0-30	16	0,48	-65,61	44,54	6	4,14	-21,80	58,02	0,825
HGF 1-7	16	5,53	-27,05	37,89	6	5,51	-20,16	25,19	0,941
HGF 1-30	16	7,72	-109,60	41,52	6	5,24	-7,57	67,51	0,712
HGF 7-30	16	3,28	-74,58	45,34	6	11,34	-42,67	60,38	0,555
OPN 0-1	16	-104,87	-23911,95	88,06	6	-84,64	-424,41	66,67	0,825
OPN 0-7	16	-78,25	-14007,00	68,57	6	-35,46	-658,51	31,52	0,712
OPN 0-30	16	-4,96	-2800,97	78,08	6	-9,37	-448,36	66,67	0,883
OPN 1-7	16	28,59	-582,05	56,00	6	13,04	-2175,53	81,95	0,768
OPN 1-30	16	40,51	-483,08	97,44	6	51,53	-211,77	75,65	0,941
OPN 7-30	16	34,17	-108,29	96,58	6	32,43	-297,53	95,61	0,825
IL6 0-1	16	-9,61	-333,90	69,97	6	-85,64	-221,83	77,48	0,185
IL6 0-7	16	-78,40	-3226,02	84,52	6	10,56	-196,11	84,46	0,238
IL6 0-30	16	0,02	-678,57	96,61	6	-16,03	-260,17	23,43	0,376
IL6 1-7	16	-29,89	-2764,70	48,45	6	12,42	-73,17	92,24	0,140
IL6 1-30	16	-1,07	-570,58	99,22	6	23,50	-240,01	58,36	0,941
IL6 7-30	16	33,98	-880,01	98,87	6	-91,59	-601,89	56,47	0,055
VEGFA 0-1	16	13,71	-182,55	82,62	6	25,78	-12151,65	92,89	0,712
VEGFA 0-7	16	5,11	-215,36	83,39	6	11,56	-554,63	92,30	0,825
VEGFA 0-30	16	30,99	-254,09	92,17	6	5,82	-46223,08	93,30	0,883
VEGFA 1-7	16	-17,38	-300,79	68,72	6	-28,82	-746,68	99,05	0,825
VEGFA 1-30	16	28,20	-185,34	97,23	6	4,69	-278,10	70,25	0,507
VEGFA 7-30	16	8,27	-105,73	91,14	6	36,86	-39600,51	88,86	0,825
PDGFBB 0-1	16	3,53	-66,86	34,37	6	10,94	-51,72	44,99	0,376
PDGFBB 0-7	16	-4,73	-118,96	36,77	6	-5,79	-50,58	33,57	0,941
PDGFBB 0-30	16	16,66	-44,47	51,72	6	6,22	-55,95	49,17	0,768
PDGFBB 1-7	16	-5,17	-88,16	27,23	6	-14,99	-53,65	12,67	0,338
PDGFBB 1-30	16	15,68	-68,30	47,19	6	6,16	-96,35	33,18	0,555
PDGFBB 7-30	16	22,39	-128,48	63,60	6	19,35	-40,51	30,98	0,712
IL8 0-1	16	3,20	-40,98	96,25	6	4,35	-26,06	87,74	0,712
IL8 0-7	16	1,56	-182764,49	95,70	6	14,02	-14,19	65,64	0,161
IL8 0-30	16	15,47	-510,98	97,21	6	28,27	-37,67	88,40	0,461
IL8 1-7	16	-7,62	-183710,34	14,77	6	3,54	-539,72	65,02	0,238
IL8 1-30	16	6,22	-565,11	62,22	6	8,31	-9,21	76,03	0,658
IL8 7-30	16	15,57	-528,02	99,96	6	4,67	-75,64	83,81	0,606
ANG2 0-1	16	-6,69	-4303,58	87,28	6	20,49	-1461,80	97,99	0,461
ANG2 0-7	16	-53,69	-6543,01	81,82	6	-9,02	-369,14	32,08	0,376
ANG2 0-30	16	-34,86	-770,35	86,96	6	63,29	-86,96	79,19	0,161
ANG2 1-7	16	0,89	-2292,58	81,67	6	-25,73	-6050,14	69,96	0,883
ANG2 1-30	16	24,25	-482,52	80,24	6	34,14	-933,33	89,72	0,658
ANG2 7-30	16	21,85	-273,91	95,71	6	59,28	-98,46	83,20	0,161

Belirteç isimlerinin yanındaki sayılar belirteç düzey değişiminin hesaplandığı günleri belirtmektedir, örneğin; 0-1: Belirteç düzeyindeki 1. günde tedavi öncesine göre yüzde (%) değişim oranını belirtmektedir. PY: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık, n:hasta sayısı

	Hedef Dışı Progresyon								Mann Whitney U testi p değeri
	Yok				Var				
	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	
HGF 0-1	14	2,75	-42,89	27,78	8	-1,04	-34,29	11,59	0,891
HGF 0-7	14	5,21	-71,69	42,92	8	-9,17	-20,82	32,84	0,246
HGF 0-30	14	5,73	-65,61	44,54	8	1,88	-22,36	58,02	0,946
HGF 1-7	14	5,53	-20,16	37,89	8	0,49	-27,05	25,19	0,585
HGF 1-30	14	9,89	-109,60	39,49	8	-3,19	-14,45	67,51	0,539
HGF 7-30	14	6,39	-74,58	33,75	8	6,11	-42,67	60,38	0,838
OPN 0-1	14	-61,98	-23911,95	88,06	8	-261,18	-2129,51	66,67	0,116
OPN 0-7	14	-39,74	-14007,00	68,57	8	-116,29	-1572,11	31,52	0,306
OPN 0-30	14	-12,81	-2800,97	78,08	8	0,27	-381,97	66,67	0,585
OPN 1-7	14	25,27	-582,05	56,00	8	27,47	-2175,53	81,95	0,453
OPN 1-30	14	31,33	-483,08	92,02	8	69,44	-31,25	97,44	0,172
OPN 7-30	14	25,74	-297,53	85,78	8	41,78	-86,08	96,58	0,453
IL6 0-1	14	-9,61	-333,90	77,48	8	-77,22	-221,83	28,21	0,219
IL6 0-7	14	-29,44	-3226,02	84,52	8	-145,96	-218,45	84,46	0,495
IL6 0-30	14	6,28	-678,57	96,61	8	-34,55	-260,17	77,42	0,195
IL6 1-7	14	-5,61	-2764,70	48,45	8	-30,56	-179,66	92,24	0,946
IL6 1-30	14	10,53	-570,58	99,22	8	10,22	-110,63	80,35	0,838
IL6 7-30	14	26,60	-880,01	98,87	8	1,04	-601,89	92,91	0,453
VEGFA 0-1	14	10,36	-182,55	92,89	8	19,94	-12151,65	82,62	0,785
VEGFA 0-7	14	5,11	-215,36	92,30	8	19,07	-554,63	83,39	0,682
VEGFA 0-30	14	30,99	-254,09	93,30	8	5,82	-46223,08	81,65	0,539
VEGFA 1-7	14	-18,94	-746,68	68,72	8	-9,25	-166,24	99,05	0,633
VEGFA 1-30	14	18,60	-185,34	97,23	8	4,11	-278,10	70,25	0,495
VEGFA 7-30	14	27,73	-105,73	91,14	8	-1,16	-39600,51	80,82	0,275
PDGFBB 0-1	14	-7,51	-66,86	34,37	8	12,37	1,31	44,99	0,017
PDGFBB 0-7	14	-7,09	-118,96	33,32	8	9,80	-78,64	36,77	0,088
PDGFBB 0-30	14	9,10	-44,26	51,72	8	29,90	-55,95	49,17	0,375
PDGFBB 1-7	14	-13,49	-31,81	27,23	8	-2,72	-88,16	26,34	0,838
PDGFBB 1-30	14	15,68	-10,70	47,19	8	18,85	-96,35	40,03	0,946
PDGFBB 7-30	14	22,55	-28,40	56,04	8	19,19	-128,48	63,60	0,585
IL8 0-1	14	1,14	-40,98	96,25	8	7,54	-10,07	87,74	0,453
IL8 0-7	14	3,20	-182764,49	95,70	8	3,89	-20,81	50,66	0,733
IL8 0-30	14	24,63	-49,92	97,21	8	14,73	-510,98	88,40	0,838
IL8 1-7	14	-7,45	-183710,34	65,02	8	-1,24	-539,72	8,39	1,000
IL8 1-30	14	16,89	-31,01	62,22	8	5,02	-565,11	76,03	0,733
IL8 7-30	14	13,12	-75,64	99,96	8	15,41	-528,02	83,81	1,000
ANG2 0-1	14	-32,05	-4303,58	56,54	8	35,08	-61,59	97,99	0,029
ANG2 0-7	14	-53,69	-6543,01	77,56	8	15,51	-204,34	81,82	0,065
ANG2 0-30	14	-34,86	-770,35	75,08	8	46,96	-86,96	86,96	0,219
ANG2 1-7	14	0,89	-267,28	70,85	8	-25,73	-6050,14	81,67	0,682
ANG2 1-30	14	37,41	-482,52	89,72	8	-9,12	-933,33	50,16	0,041
ANG2 7-30	14	29,72	-106,18	86,90	8	31,86	-273,91	95,71	0,682

Belirteç isimlerinin yanındaki sayılar belirteç düzey değişiminin hesaplandığı günleri belirtmektedir, örneğin; 0-1: Belirteç düzeyindeki 1. günde tedavi öncesine göre yüzde (%) değişim oranını belirtmektedir. n: hasta sayısı

	Ekstrahepatik Progresyon								Mann Whitney U testi p değeri
	Yok				Var				
	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	n	Ortanca	Minimum	Maksimum	
HGF 0-1	12	4,00	-21,75	27,78	10	-7,23	-42,89	24,77	0,166
HGF 0-7	12	5,21	-17,47	32,84	10	-9,17	-71,69	42,92	0,210
HGF 0-30	12	2,33	-65,61	44,54	10	1,45	-24,25	58,02	0,553
HGF 1-7	12	5,53	-27,05	28,69	10	0,50	-20,16	37,89	0,792
HGF 1-30	12	8,82	-109,60	39,49	10	5,96	-14,45	67,51	0,843
HGF 7-30	12	8,81	-74,58	23,80	10	1,84	-55,97	60,38	0,843
OPN 0-1	12	-67,57	-23911,95	88,06	10	-108,03	-424,41	4,37	0,644
OPN 0-7	12	-105,64	-14007,00	68,57	10	-35,46	-329,00	31,52	0,166
OPN 0-30	12	5,23	-2800,97	78,08	10	-4,96	-448,36	52,92	0,510
OPN 1-7	12	23,91	-2175,53	56,00	10	28,59	2,35	81,95	0,235
OPN 1-30	12	25,62	-483,08	97,44	10	48,70	-211,77	76,70	0,792
OPN 7-30	12	48,61	-108,29	96,58	10	23,78	-297,53	69,59	0,086
IL6 0-1	12	-6,47	-333,90	69,97	10	-44,82	-287,41	77,48	0,235
IL6 0-7	12	-12,15	-3226,02	84,52	10	-143,51	-218,45	70,72	0,147
IL6 0-30	12	0,69	-678,57	96,61	10	-34,55	-260,17	91,60	0,291
IL6 1-7	12	6,41	-2764,70	92,24	10	-47,74	-179,66	73,73	0,391
IL6 1-30	12	10,53	-570,58	99,22	10	-4,38	-240,01	97,83	0,742
IL6 7-30	12	26,60	-880,01	98,87	10	9,97	-168,28	96,41	0,895
VEGFA 0-1	12	10,36	-322,17	41,44	10	25,78	-12151,65	92,89	0,166
VEGFA 0-7	12	-0,93	-554,63	54,81	10	34,77	-121,12	92,30	0,129
VEGFA 0-30	12	13,58	-50,81	92,17	10	29,65	-46223,08	93,30	0,692
VEGFA 1-7	12	-18,94	-300,79	68,72	10	-12,73	-746,68	99,05	0,843
VEGFA 1-30	12	33,17	-109,94	97,23	10	-0,97	-278,10	42,39	0,065
VEGFA 7-30	12	49,61	-18,99	91,14	10	3,86	-39600,51	88,86	0,166
PDGFBB 0-1	12	-1,93	-55,43	34,37	10	12,37	-66,86	44,99	0,235
PDGFBB 0-7	12	-2,64	-98,10	33,32	10	-7,89	-118,96	36,77	0,792
PDGFBB 0-30	12	16,66	-27,74	51,72	10	1,09	-55,95	49,17	0,468
PDGFBB 1-7	12	-2,72	-27,45	27,23	10	-29,63	-88,16	26,34	0,166
PDGFBB 1-30	12	17,94	6,57	47,19	10	5,81	-96,35	40,03	0,356
PDGFBB 7-30	12	21,21	-28,40	56,04	10	22,27	-128,48	63,60	0,843
IL8 0-1	12	-0,19	-40,98	96,25	10	8,48	-26,06	87,74	0,147
IL8 0-7	12	-2,23	-182764,49	95,70	10	12,98	-20,81	65,64	0,147
IL8 0-30	12	11,60	-49,92	97,21	10	27,32	-510,98	88,40	0,510
IL8 1-7	12	-3,04	-183710,34	14,77	10	-3,93	-539,72	65,02	0,843
IL8 1-30	12	9,51	-31,01	62,22	10	5,02	-565,11	76,03	0,792
IL8 7-30	12	13,12	-32,73	99,96	10	16,16	-528,02	83,81	0,843
ANG2 0-1	12	-3,80	-4303,58	56,54	10	3,43	-1461,80	97,99	0,553
ANG2 0-7	12	-32,29	-6543,01	81,82	10	-28,78	-369,14	51,54	0,947
ANG2 0-30	12	-9,62	-770,35	66,54	10	-19,63	-86,96	86,96	0,510
ANG2 1-7	12	2,40	-267,28	81,67	10	-6,12	-6050,14	69,96	0,510
ANG2 1-30	12	31,77	-482,52	80,24	10	7,28	-933,33	89,72	0,356
ANG2 7-30	12	24,12	-273,91	86,90	10	43,34	-241,79	95,71	0,510

Belirteç isimlerinin yanındaki sayılar belirteç düzey değişiminin hesaplandığı günleri belirtmektedir, örneğin; 0-1: Belirteç düzeyindeki 1. günde tedavi öncesine göre yüzde (%) değişim oranını belirtmektedir. n: hasta sayısı

