

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER VE SEKONDER KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE
RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ**

**MUSTAFA EMİ
Tbp.Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2009**

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER VE SEKONDER KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE
RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİSİ**

**MUSTAFA EMİ
Tbp.Yzb.**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Uğur BOZLAR
Doç.J.Tbp.Kd.Bnb.**

**ANKARA
2009**

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına/GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne:

“Primer ve Sekonder Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon Tedavisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç.J.Tbp.Kd.Bnb.Uğur BOZLAR (imza)

Üye : Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb.Cem TAYFUN (imza)

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Eşref KIZILKAYA (imza)

Üye : Prof.Tbp.Kd.Alb.Mustafa TAŞAR (imza)

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb.Bahri ÜSTÜNSÖZ (imza)

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb.Nail BULAKBAŞI (imza)

Yd. Üye : Prof.Tbp.Tuğ.Mehmet Ali ÖZGÜVEN (imza)

Yd. Üye : Doç.Hv.Tbp.Yb.Murat KOCAOĞLU (imza)

ONAY:

Tbp.Yzb. Mustafa EMİ’nin 23/10/2009 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümğ.
Dekan

TEŞEKKÜR

“Primer ve Sekonder Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon Tedavisi” konulu tez Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 15 Ocak 2009 tarih ve 8000-1343-09/1560 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızın amacı, Y-90 resin mikroküreler ile radyoembolizasyon tedavisinin hasta seçiminden takibine kadar tüm aşamalarını, karşılaşılan sorunları, tedaviye yanıtları değerlendirmek idi.

Eğitimimiz süresince bilgi ve tecrübelerini her zaman bizimle paylaşan, iyi bir radyolog olmanın yanı sıra bizlere iyi birer insan olma konusunda örnek teşkil eden sayın hocam Prof. Dr. Cem TAYFUN'a, ihtisasımın ilk 3 yılında anabilim dalı başkanlığı görevini yapan sayın Prof. Dr. İbrahim SOMUNCU'ya, ihtisasımın 3. yılında emekli olan, tecrübesi ile her zaman yanımızda bulunan Prof. Dr. Taner ÜÇÖZ'e, eğitimimim her aşamasında bana yol gösteren ve hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sayın hocalarım Prof. Dr. Mustafa TAŞAR'a ve Doç. Dr. Bahri ÜSTÜNSÖZ'e, bilgi ve tecrübelerini her ihtiyaç duyduğumda benimle paylaşan sayın hocalarım Doç. Dr. Nail BULAKBAŞI'na ve Doç. Dr. Mutlu SAĞLAM'a, çalışkanlığı ve azmiyle bana örnek olan sayın Doç. Dr. M.Şahin UĞUREL'e, aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimi hazırlamamda büyük katkısı bulunan sayın Doç.Dr. Uğur BOZLAR'a, bilgi ve tecrübelerini her fırsatta benimle paylaşan sayın Doç.Dr. Fatih ÖRS'e, Doç.Dr. Murat KOCAOĞLU'na eğitime büyük katkısı olan, dostluklarını bizlerden esirgemeyen iyi zamanlarda mutluluğumuzu, kötü zamanlarımızda dertlerimizi paylaşan ve yanımızda olan başasistanlarımız Yrd.Doç.Dr. H.Tuba SANAL'a, Yrd.Doç.Dr. İnanç Güvenç'e ve Yrd.Doç.Dr. A.Turan ILICA'ya, Uzm.Dr. Bülent KARAMAN'a, Girişimsel Radyoloji ünitesinde desteklerini çalışmanın hiçbir aşamasında gece gündüz esirgemeyen Tekn. Nezaket DÖNMEZ'e, Tekn. Hüseyin MUTLU'ya, Tekn. Çetin ÇAKMAKLI'ya, Ord.Hem. Elif ÖZDEMİR'e, Ord.Hem. Vahide KIYLIOĞLU'na, Ord.Hem. Elvan ÖZDENOĞLU'na ve Sn. Derya ÇAMBAŞI'ya MRG ünitesi raportörlerinden Sn. S. Selver GÖKSU'ya; çalışmamızın önemli bir bölümünde yeri olan nükleer tıpla ilgili deneyim ve

katkıları ile çalışmamızı şekillendiren GATA Nükleer Tıp A.D.'dan Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZGÜVEN'e, Doç. Dr. Nuri ARSLAN'a ve Uzm. Dr. Engin ALAGÖZ'e beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Veysel AKGÜN'e, Dr. Suela NİKOLLA'ya, Dr. Vugar HASANOV'a, Dr. Aydın ASLAN'a, Dr. Salih HAMCAN'a, Dr. Adriatik DAKU'ya, Dr. Sertan GEZGİN'e, Dr. N.Cem ÖREN'e, Dr. Sinan AKAY'a, Dr. Emrah ÖZCAN'a ve Dr. Yalçın BOZKURT'a en derin şükran ve saygılarımı sunarım. GATA Radyoloji Anabilim Dalı'nda özveriyle çalışan diğer tüm personele teşekkür ederim. Büyük özverilerle beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama, ve son olarak çalıştığım dönemlerin yanında hayatımın en güzel ve kötü günlerinde hep yanımda olan desteğini, anlayışını ve neşesini eksik etmeyen sevgili eşim Selda EMI'ye ve her zaman sevimliliği ile motivasyonumu arttıran biricik oğlum Yusuf EMI'ye şükranlarımı sunuyorum.

ÖZET

Primer ve Sekonder Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon Tedavisi,

Çalışmanın amacı primer ve metastatik karaciğer malignitelerinin radyoembolizasyon yöntemiyle tedavisinin güvenilirliği ve tümör yanıtları göz önüne alınarak etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya karaciğer maligniteli 6'sı primer (%33), 12'si metastatik (%66,7) toplam 18 olgu dahil edildi. Olguların 8'i erkek, 10'u kadın idi. Tüm olgular işlem öncesi tümör yayılımını, vasküler anatomi ve tümör vaskülaritesini değerlendirmek maksadıyla dinamik bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile sonrasında da dijital subtraksiyon anjiyografi ve teknesiyum 99-m makroagregat albumin ile değerlendirildiler. Ayrıca karaciğer fonksiyonları biyokimyasal testlerle değerlendirildi. 11 olguda her iki lobun (%61,1), 7 olguda ise bir lobun (%38,9), 38-57 mCi (ortalama 46,6 mCi) arasında değişen dozlarda Yttrium-90 resin mikroküre ile radyoembolizasyon işlemi uygulandı.

Takiplerde 6 olguda (%33,3) ağrı ve bulantı, bir olguda (%5,5) ateş izlenirken, bir olguda (%5,5) tedaviye bağlı kolesistit ve bir olguda (%5,5) da tedaviden sonra 2. ayda çok sayıda mide ülseri saptandı. Hiçbir olguda radyasyona bağlı karaciğer hastalığı saptanmadı. Takipte tümör yanıtları değerlendirilen 16 olgunun; olgu bazında tümör yanıtları bir olguda (%6,3) komplet yanıt, 7 olguda (%43,8) parsiyel yanıt, 6 olguda (%37,5) stabil hastalık, 2 olguda (%12,5) progresif hastalık olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak karaciğer malignitelerinde Y-90 resin mikroküreler ile radyoembolizasyon tedavisi kolay uygulanabilir, güvenilir ve tümör yanıtlarına göre etkin bir tedavi alternatifidir.

Anahtar Kelimeler: Y-90, Transarteriyel tedavi, Mikroküre

Yazar Adı: Dr. Mustafa EMI

Danışman: Doç Dr. Uğur BOZLAR

SUMMARY

Radioembolization Treatment in Primary and Secondary Liver Malignancies.,

Aim of this study is to evaluate the safety and efficacy of radioembolization treatment for primary and metastatic liver tumors

A total of 18 patient (6 primary, 12 metastatic) were included in the study. There were 8 male, 12 female.patients All patients were evaluated for vascular anatomy, and the extent and vascularity of the tumor with dynamic computed tomography or magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography, Technetium 99-m macroaggregated albumine scintigraphy, prior to radioembolization procedure. Liver functions were evaluated with biochemical analysis. Radioembolization with Yttrium-90 resin microsphere were administrated doses ranging between 38-57 mCi (mean: 46.6 mCi) in eleven (61.1%) patients bilobarly and in 7 (38.9%) patient unilobarly

During the follow-up, 6 (33.3%) patients suffered from pain and nausea, one (5.5%) patient from fever, one (5.5%) patient from iatrogenic cholecystitis and one (5.5%) patient from multiple gastric ulcer after two months following the treatment. No patient suffered from radiation induced liver disease. Of the sixteen patients who had follow-up, tumor responses are as follows: complete response in one (6.3%) patient, partial response in 7 (43.8%) patients, stable disease in 6 (35.5%) patients. Further progress was observed in 2 (12.5%) patients.

In conclusion, radioembolization treatment with Y-90 resin microsphere in hepatic malignancies is feasible, safe and effective treatment alternative .

Key Words : Y-90, Transarterial therapy, Microsphere

Author : Mustafa EMI M.D.

Counsellor : Ugur BOZLAR Assoc. Prof. M.D.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii,i
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
SEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Karaciğerin Anatomisi	3
2.1.1 Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	5
2.1.2 Karaciğerin Vasküler Varyasyonları.....	7
2.2. Karaciğer Histolojisi	7
2.3. Karaciğerin Malign Tümörleri	9
2.3.1. Hepatosellüler Karsinom	9
2.3.2 Metastatik Karaciğer Malign Tümörleri.....	10
2.4. Karaciğer Malignitelerinde Transarteriyel Tedavi Yöntemleri	10
2.4.1. Transarteriyel Kemoembolizasyon ve İlaç Yüklü Mikro	11
Kürelerle Tedavi	
2.5 Yttrium-90 Mikroküre Tedavisi	13
2.5.1 Tarihsel Gelişim	13
2.5.2 Radyasyon Tedavisinin Fiziği.....	13
2.5.3 Brakiterapi.....	14
2.5.4 Radyobiyojoloji.....	14
2.5.5 Karaciğerde Radyasyonun Etkileri	15
2.5.6 İnsanda Tıbbi Kullanım İçin Bulunan Y-90 Mikroküre Formları	16
2.5.7 Karaciğer Fonksiyon Parametreleri ve Hasta Seçimi	16
2.5.8 Karaciğerin Vasküler Anatomisinin Tedaviye Etkisi	19
2.5.9 Mikroküre Dağılımının Tahmini	20
2.5.10 Doz Hesaplaması.....	21
2.5.11 Tedavi Sonrası Takip ve Değerlendirme	22
2.5.12 Komplikasyon ve Yan Etkiler.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 İşlem Öncesi Değerlendirme.....	29
3.1.1 Laboratuvar ve Görüntüleme	29
3.1.2 Anjiyografik Değerlendirme ve Profilaktik Embolizasyon	30
3.1.3 Nükleer Tıp Değerlendirme ve Doz Hesabı.....	32
3.2 Y-90 Resin Mikrokürelerin Verilmesi	33
3.3 Takip ve Değerlendirme	35
3.3.1 Tümör Yanıt Değerlendirmesi	36
3.3.2 Komplikasyon ve Yan Etki Değerlendirilmesi	37
3.4 Gruplandırma ve İstatistiksel Analiz	37
BULGULAR.....	38
4.1 Olguların Tümör Yanıt Örnekleri	46

TARTIŞMA	52
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR	65
EKLER	
EK-A: Etik Kurul Kararı	

ŞEKİLLER ve SİMGELER

AFP	Alfa Fetoprotein
AHA	Ana Hepatik Arter
ALP	Alkalın Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
A_{Resin}	Resin Mikroküre Aktivitesi
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Karbonhidrat Antijen
CEA	Karsinoembriyojenik Antijen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ÇT	Çölyak Trunkus
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F	French
FDA	Food and Drug Administration
GATA	Gülhane Askeri Tıp Akademisi
GBq	Gigabequare
GDA	Gastroduodenal Arter
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidaz
Gi	Gastrointestinal
GiS	Gastrointestinal Sistem
Gr/Kg	Gray / kilogram
HA	Hepatik Arter
HPA	Hepatika Propria Arter
HSK	Hepatosellüler Karsinoma
INR	International Normalized Ratio
IVK	İnferior Vena Cava
KH	Karaciğer Hacmi
KSK	Kolanjiyosellüler Karsinom

KY	Komplet Yanıt
LGA	Sol Hepatik Arter
LHA	Sol Hepatik Arter
mCi	Miliküri
MeV	Mega Elektron Volt
MIRD	Medical Internal Radiation Dosimetry
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRKP	Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatikografi
NET	Nöroendokrin Tümör
PET	Pozitron Emülsiyon Tomografi
PH	Progresif Hastalık
PTZ	Protrombin Zamanı
PVT	Portal Ven Trombozu
PY	Parsiyel Yanıt
RE	Radyoembolizasyon
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RF	Radyofrekans
RGa	Sağ Hepatik Arter
RHA	Sağ Hepatik Arter
RBKH	Radyasyona Bağlı Karaciğer Hastalığı
RNA	Ribonükleik asit
SF	Serum Fizyolojik
SH	Stabil Hastalık
SMA	Süperior Mezenterik Arter
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
T	Tesla
TAKE	Transarteriyel Kemoembolizasyon
Tc-99m MAA	Tecnesium 99m Macroaggregated Albumin
TE	Time Echo
TH	Tümör Hacmi
TR/	Time Repetition

TSE	Turbo Spin Eko
TT	Tümör Tutulumu
US	Ultrasonografi
VOH	Venooklüzif Hastalık
VYA	Vücut Yüzey Alanı
Y-90	Yttrium 90

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
2.1 Karaciğer anatomik segmentlerinin şematik görünümü	4
2.2 Normal hepatik arter anatomisi	6
2.3 Hepatik arter varyasyonların şematik görünümü	8
3.1 SIR-Spheres verilmesinde kullanılan enjeksiyon sistemi	35
4.1 Michels tip 1 anatomisi bulunan olguda AHA enjeksiyonu	39
4.2 Michels tip 2 varyasyonlu olgu	40
4.3 Michels tip 9 varyasyonu olan olguda SMA enjeksiyonu	40
4.4 Sağ gastrik arterin retrograde embolizasyonu	41
4.5 Olgu bazında tümör yanıtlarının RECIST ve kombine kriterine göre oranlarını gösteren grafik	44
4.6 Lob bazında tümör yanıtlarının RECIST ve kombine kriterlerine göre oranlarını gösteren grafik	44
Olgu 1. 38 yaşında, bronşial NET tanılı ve yaygın karaciğer metastazları olan kadın olgu	46
Olgu 2. 27 yaşında, bronşial NET tanılı ve yaygın karaciğer metastazları olan erkek olgu	47
Olgu 3. 43 yaşında, tiroid medüller karsinomu tanılı ve karaciğer metastazları olan erkek olgu	48
Olgu 4. 54 yaşında yaygın, çok odaklı hepatosellüler karsinomlu kadın olgu	49
Olgu 5. 63 yaşında çok odaklı, yaygın HSK'lı kadın olgu	50
Olgu 6. 60 yaşında, HSK nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulanan nüks HSK'lı erkek olgu	51

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO	SAYFA
2.1 Karaciğerin anatomik segmentleri ve sınıflandırılmasındaki karşılıkları	5
2.2 Michels sınıflamasına göre hepatik arter varyasyonları	7
2.3 Hepatik malignitelerin tedavisinde kullanılan transarteriyel tedaviler	11
2.4. Resin ve cam Y-90 mikrokürelerin özellikleri	16
2.5 Olguların performanslarının ECOG kriterlerine göre değerlendirilmesi	18
2.6 Primer ve sekonder karaciğer malignitelerinde RE tedavisine uygunluk kriterleri	19
2.7 RECIST'e göre tümör yanıtları	23
2.8 Literatürdeki RE tedavisinde bağlı gastrointestinal komplikasyon ve yan etkilerin derlemesi	26
3.1 Çalışmaya uygunluk kriterleri	28
3.2 Olguların Hepatik arter anatomisi, profilaktik embolize edilen dallar ve tedavi planlanan bölge	32
3.3 RECIST ver. 1.1'e göre yanıt değerlendirme kriterleri	36
4.1 RECIST kriterleri ve RECIST ile kombine nekroz kriterlerine göre gruplarının tümör yanıtları	45
4.2 HSK ve metastatik karaciğer tümörlerinde RECIST ve kombine kriterlere göre tümör yanıt oranları	45
4.3 HSK ve metastazlarda tümör yanıt ve hastalık kontrol oranları	45

1.GİRİŞ

Karaciğer çoğu kanserde öncelikli metastaz odağıdır. Otopsi çalışmalarına göre karaciğer melanom ve lenfoma gibi tümörlerde %50-70 oranında; sık karşılaşılan akciğer, meme, kolorektal kanserler dahil olmak üzere sindirim sistemi kanserlerinde de %15-87 metastaza uğrayan organdır (1). Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 2005 yılı istatistiklerine göre ülkemizde kolorektal bölge kanserleri insidansı 7,51/100000 olarak bildirilmiştir (2). Diğer taraftan Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2006 yılı tahmin edilen kolorektal kanserler nedeniyle ölüm/yeni olgu oranı %50 düzeyindedir (3).

Karaciğer ayrıca primer kanserler açısından da önemli bir organdır. 2006 yılında ABD'de primer karaciğer malignitelerinde yeni olgu sayısı 18510, tahmin edilen ölüm sayısı 16200 olarak bildirilmiştir (3). En sık primer karaciğer kanseri olan hepatoselüller kanserde (HSK) median sağ kalım bir yılın altındadır (4). Olguların çoğunluğu siroz veya ilerlemiş tümör nedeniyle kaybedilmektedir. Olguların %10'dan daha azı tanı esnasında sağ kalımı değiştiren tedaviler olan cerrahi rezeksiyon ve transplantasyona uygun durumdadır (5). Bu nedenle özellikle geç kalmış olgularda daha etkin bir tedaviye ihtiyaç bulunmaktadır.

Karaciğerin metastazlar için geçiş noktası ve tümör yükü için önemli bir yer olması nedeniyle karaciğerdeki tümörü kontrol edebilmek hastalığın ilerleyişinde önemli bir aşamadır. Karaciğer tümörlerinin hepatik arterden beslendiği prensibinin kabul görmesinden itibaren transarteriyel yoldan tümöre verilmek üzere sitotoksik ajanlar geliştirilmiştir (6). Bu tedavilerdeki amaç karaciğerdeki hastalığı kontrol altında tutmak ve hastayı cerrahiye uygun hale getirmek olmuştur.

Onkolojik tedavilerde standart tedavi rejimlerinden biri olan radyoterapide tümörosidal dozlarda hepatotoksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle radyoterapi, sadece kemoterapiye dirençli veya kemoterapiyi kabul etmeyen ve difüz tutulumu olan olgular ile fokal tümörü olan olgularda brakiterapi tarzında sınırlı kullanım alanı bulabilmektedir.

Karaciğer malignitesi bulunan olguların küçük bir kısmının cerrahi tedavilere uygun olması, kemoterapi ve radyoterapi gibi konvansiyonel tedavilerin sağkalım ve hastaların yaşam standartlarına yeterli katkıda

bulunmaması, alternatif tedavi arayışlarına neden olmuştur. Son dekatta ABD'nin *Food and Drug Administration* (FDA) kuruluğu karaciğer kanserlerinde Yttrium-90 (Y-90) yüklü mikrokürelerin transarteriyel olarak kullanılmasına onay vermesi ve karaciğer vasküler yapılarına daha kolay ve daha az komplikasyonla ulaşmayı sağlayan kateter teknolojilerinin gelişmesiyle karaciğer malign tümörlerinin tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi ortaya çıkmıştır (5). Y-90 yüklü mikrokürelerin ilk yayınlarda kullanılabilir olduğu (7-9) ve daha sonraki yayınlarda da tümör regresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (10). Takip eden dönemlerde artan sayıda çalışmalar sonucunda primer (11-15) ve metastatik (16,17) karaciğer tümörlerinde Y-90 yüklü mikrokürelerle tedavi kullanımı desteklenirken etkin bir tedavi olabileceğı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda ülkemizde yeni başlayan Y-90 resin mikroküreler ile radyoembolizasyon tedavisinin hasta seçiminden takibine kadar tüm aşamalarını, karşılaşılan sorunları ve tedaviye yanıtları değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. Karaciğerin Anatomisi:

Karaciğer abdomendeki en büyük organdır. Büyüklüğü ve konturları kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Kadınlarda ortalama 1200-1400 gr. erkeklerde ortalama 1400-1600 gr. ağırlığındadır. Karaciğer topografik olarak sağ ve sol loba ayrılır. Buna ilaveten fonksiyonel olarak sol lobun bir parçası olan kuadrate lob ve her iki lobla ilişkili olan kaudat lob tanımlanmıştır. Kaudat lobun daha mediale uzantısına papiller çıkıntı adı verilir. Porta hepatisin altından geçen görüntülerde bu bölüm genişlemiş lenf nodu izlenimi verebilir.

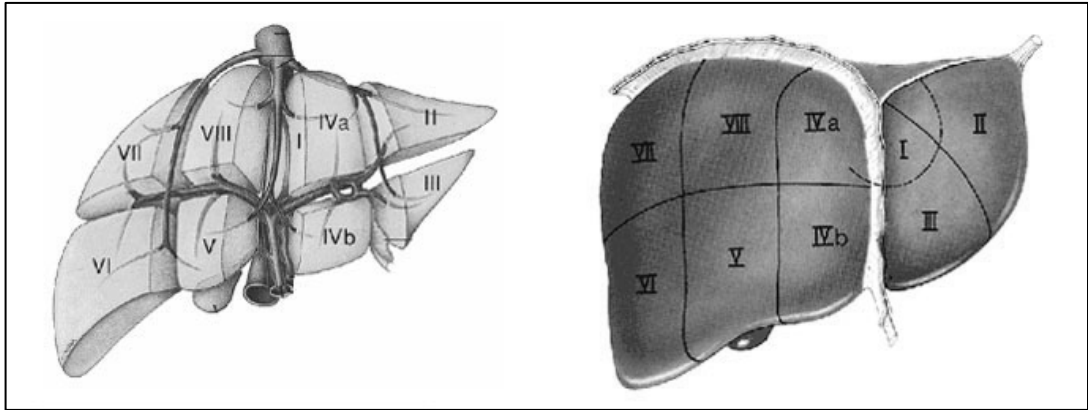
Karaciğer ince fibröz bir kapsül (Glisson kapsülü) ile kaplıdır. Anterior yüzünde falsiform ligament bulunur ve oblitere umblikal venin bir kalıntısı olan round ligament (ligamentum teres) ile umblikusa doğru uzanır. Karaciğer üst yüzü ile diafragma alt yüzü arasında uzanan koroner ligament yaprakları arasında karaciğerin posterosüperior yüzünü, safra kesesi fossasını ve inferior vena kavayı (İVK) içeren bir "çıplak bölge" vardır. Bu kesim periton ile kaplı değildir. Lateralde süperior ve inferior koroner ligamentler birleşerek sağ ve sol trianguler ligamentleri oluştururlar.

Hepatik fissürler karaciğer loblarının ve majör segmentlerinin sınırlarının belirlenmesine yardım eder. İnterlobar fissür karaciğerin inferior kenarında, inferiorda safra kesesi fossası ve süperiorunda orta hepatic venden geçen çizgiyi temsil eder. İnterlobar fissür sağ ve sol loblar arasındaki sınırın inferior kenarını oluşturur. Ligamentum teres'e uyan sol intersegmental fissür, sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırır. Karaciğer sağ lobunun altında önden arkaya doğru kolonun hepatic fleksurası ve sağ böbrek bulunur. Bu yapıların medialinde safra kesesi ve posteriorda duodenum yer alır. Sol lobun alt yüzüne midenin küçük kurvaturu ve ön yüzü komşudur.

Karaciğerin segmental anatomisinin anlaşılması, fokal lezyonların lokalizasyonu ve tedavisi için oldukça önemlidir. Hepatik segmental anatomi, Goldsmith ve Woodburne'nin hepatic venlerin dağılımına dayanan sistemi, subsegmental hepatic rezeksiyon planlamasında yeterli bilgi vermemiştir. Bu nedenle Couinaud ve daha sonra da Bismuth (19) tarafından

portal ve hepatik venleri birlikte temel alarak modifiye edilmiştir. Yeni sistem cerrahi olarak yeterli bilgi vermiş, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ve Ultrasonografi (US) gibi kesit görüntüleme yöntemleriyle kolayca uygunluk göstermiştir (19). Tablo 2.1'de bu üç sınıflama özet olarak gösterilmiştir.

Goldsmith ve Woodburne'nin sistemi en basit olanıdır. Karaciğer sağ ve sol loba, inferiorda safra kesesi boşluğu ile süperiorda orta hepatik ven arasındaki vertikal bir düzlemden geçen çizgi ile ayrılır. Sağ lob sağ hepatik venden geçen vertikal bir düzlem ile anterior ve posterior segmentlerine ayrılır. Sol lob inferiorda ligamentum teres fissürüne, süperiorda sol hepatik ven arasındaki vertikal düzlem ile medial ve lateral segmentlerine ayrılır. Daha küçük olan kaudat lob kanlanmasını hem sağ ve hem de sol hepatik arterden sağlar, venöz drenajı direkt inferior vena kavaya olur. Couinaud'un nomenklatürüne göre, kaudat lob ve sol lob medial segment dışında sağ ve sol portal venlerden geçen sanal bir hat ile 8 segment tanımlanmıştır. Buna göre segment I kaudat lobdur. Karaciğere ventral yüzden bakıldığında segmentler II'den VIII'e saat yönünde numaralandırılmıştır. (Şekil 2.1, Tablo 2.1). Her bir segmentin ayrı vaskülarizasyon ve biliyer drenajı vardır.



Şekil-2.1: Karaciğer anatomik segmentlerinin şematik görünümü (18).

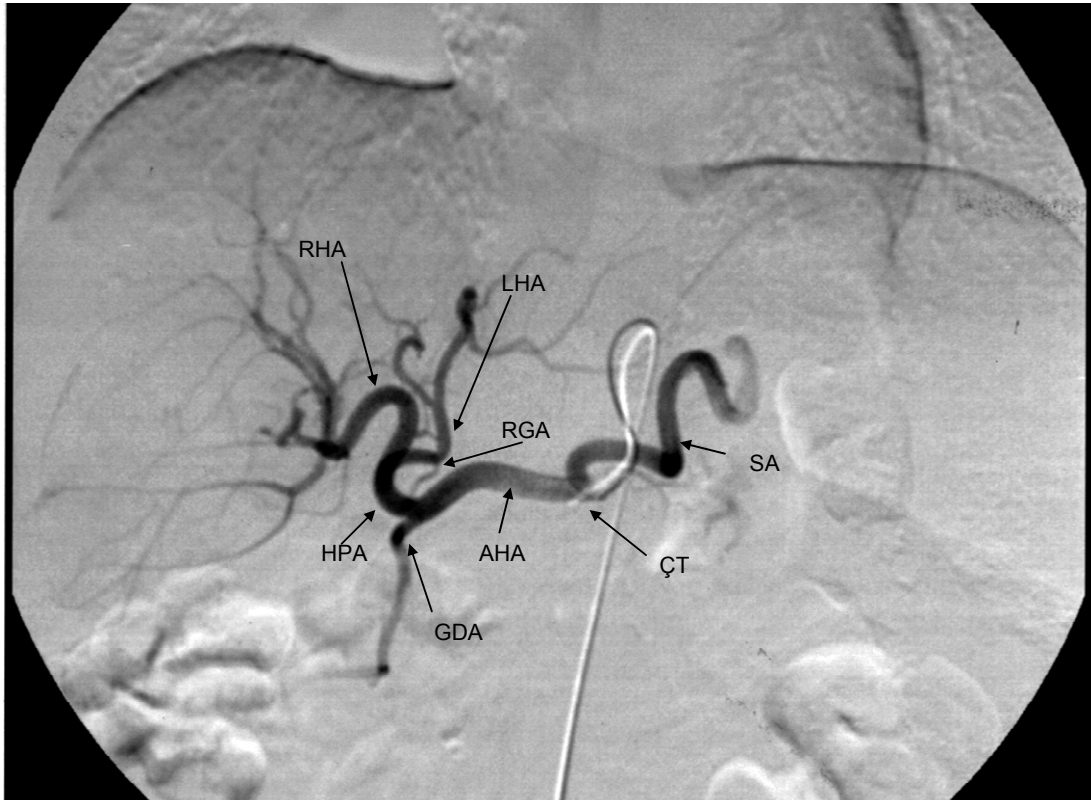
Tablo 2.1: Karaciğerin anatomik segmentleri ve sınıflandırılmasındaki karşılıklar

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

2.1.1 Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğerin afferent damarları hepatik arterler ve portal venlerdir. Porta hepatisden karaciğere girerler. Karaciğerin efferent damarları hepatik venlerdir ve sağ, orta ve sol hepatik ven dalları inferior vena kavaya direne olurlar. Porta hepatis seviyesinde hepatik arter ve safra kanalı portal venin anteriorunda izlenir. Porta hepatisse portal ven sağ ve sol dalına ayrılır. Hepatik arter karaciğer kanının %25-30'unu sağlamasına rağmen ihtiyacı olan oksijenin %50'sini karşılar. Normalde çöliak trunkus sol gastrik arteri verdikten sonra ana hepatik ve splenik arter olarak iki dala ayrılır. Ana hepatik arter ise gastroduodenal arteri verdikten sonra hepatica propria arter (HPA) adını alır ve porta hepatisse sağ ve sol hepatik arter dallarına ayrılır, bazen orta hepatik arter dalını da verir. Orta hepatik arter sağ ya da sol hepatik arterden de çıkabilir. Hepatik arter safra yollarına, safra kesesine (sistik arter), mideye

(sağ gastrik arter) ve falsiform ligamana (falsiform ligamentel arter) dallar verir (29). Sistik arter sağ hepatic arterden ayrılır ancak varyasyonları vardır. Sağ gastrik arter; HPA, sol hepatic ve sağ hepatic arterden orjin alabilir. Sol gastrik arter ile anastomozlar yapar ve sol gastrik arter oklüzyonunda kollateraller gelişir. Karın ön duvarında inferior ve süperior epigastrik arterler ile anastomoz yapar. Hepatik arteriyel anatomi Şekil 2.2’de gösterilmiştir



Şekil 2.2: Normal hepatic arter anatomisi. **RGA:** Sol gastrik arter, **GDA:** Gastroduodenal arter, **AHA:** Ana hepatic arter, **RHA:** Sağ hepatic arter, **LHA:** Sol hepatic arter, **SA:** Splenik arter, **ÇT:** Çölyak trunkus, **HPA:** hepatica propria arter.

Safra yollarının beslenmesi büyük oranda arteriyel yolladır ve arteriyel yetmezlik çoğunlukla iskemi ile sonuçlanır. Safra yolları cerrahisi, hepatic arteriyel infüzyon kemoterapisi, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), radyoembolizasyon ve karaciğer transplantasyonu sonrası görülen biliyer skleroz ve striktür gelişiminde patolojik mekanizma biliyer iskemidir. İntrahepatik safra yollarının arteriyel akımı hepatic arterlerden sağlanırken,

ekstrahepatik safra yollarının akımı değişiktir ve çoğunlukla gastroduodenal arter ile olur.

2.1.2 Vasküler Varyasyonlar:

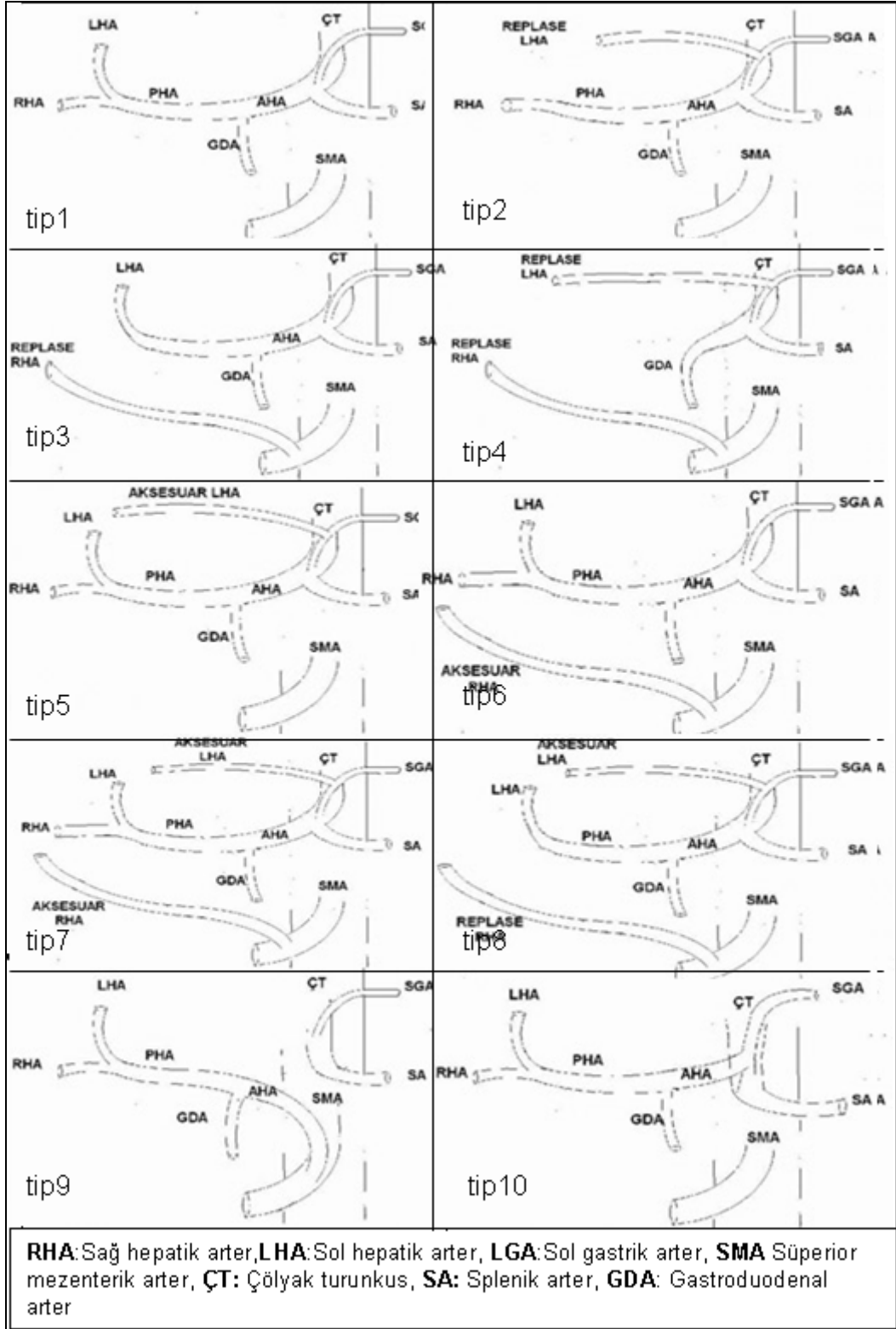
Standart hepatic arteriyel anatomi normal popülasyonda %55 oranında izlenirken hepatic arter orjinleri %45 oranında ana hepatic arter dışından kaynaklanır (21). Bu varyasyonlar hepatic rezeksiyon cerrahisi, transplantasyon ve intraarteriyel girişimsel tedavilerde hayati rol oynayabilir. Bu varyasyonları değerlendirmek için ilk sınıflama 1955 yılında Michels (21) tarafından yapılmış. Burada tip 1 standart anatomi olup tip 2–10 varyasyonları içermektedir (Tablo 2.2, Şekil 2,3)..

Tablo 2.2: Michels (21) sınıflamasına göre hepatic arter varyasyonları:

Hepatic Arter Varyasyonlarında Michels Sınıflaması					
Tipler	Sıklık (%)	Tanım	Tipler	Sıklık (%)	Tanım
I	55	Standart	VI	7	Aksesuar SMA'den çıkan RHA
II	10	Replase LHA	VII	1	Aksesuar LHA ve RHA
III	11	Replase RHA	VIII	2	Aksesuar RHA ve Replase LHA veya Aksesuar LHA ve Replase RHA
IV	1	Replase RHA ve LHA	IX	4,5	AHA SMA'e replase
V	8	Aksesuar LGA'den çıkan LHA	X	0,5	AHA LGA'e replase
AHA: Ana hepatic arter, RHA: Sağ hepatic arter, LHA: Sol hepatic arter, LGA: Sol gastrik arter, SMA: Süperior mezenterik arter					

2.2. Karaciğer Histolojisi:

Karaciğer sindirim sisteminden emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer bölümlerinin kullanımı için depolandığı vücudun en büyük organıdır. Temel fonksiyonel ünite olan lobüller içerisinde hepatositler radial olarak yerleşmiş, polihedral şekilli, eozinofilik sitoplazmalı hücrelerdir. Lobüller 0.7x2 mm boyutunda olup köşelerinde portal boşluklar, santralinde ise santral ven bulunur. Portal boşluklar içerisinde portal ven ve hepatic arter dalları ile safra kanalikülleri yer alır. Lobül içerisinde hücre kordonları arasında, kapillerlerin oluşturduğu sinüzoidler bulunur.



Şekil 2.3: Hepatik arter varyasyonların şematik görünümü (20).

Sinüzoidler lobülün periferinden başlayıp portal ven ve hepatik arter dalları ile beslenirler ve santrale doğru ilerleyip santral vene dökülürler. Sinüzoidler içerisinde yaşlı eritrositleri ve hemoglobini metabolize eden,

immünolojik proteinler üreten makrofaj hücreleri olan, Kupffer hücreleri de yer alır. Sinüzoid endoteli ile hepatositler arasında Disse mesafeleri vardır. Yağ depolayan Ito hücreleri burada yerleşmiştir (22).

2.3. Karaciğerin Malign Tümörleri:

Başlıca primer hepatik malign lezyonlar HSK ve kolanjiokarsinomdur.

2.3.1 .Hepatosellüler Karsinom

Hepatosellüler karsinoma (HSK) primer karaciğer malignitelerinin %80-90'ını oluşturur (23). HSK'nın dünya çapında tahmini insidansı yıllık 500000-1000000 arasındadır (23). Dünyada en sık 5. kanser ve kanser ölümlerinde de 3. sıradadır (23). HSK erkeklerde kadınlara göre 2 ile 4 kat daha fazla görülmektedir. HSK yaygınlığı büyük bir coğrafi farklılık göstermektedir. Asya ve Sahra Çölü'nün altında kalan Afrika ülkelerinde daha sıkken ABD ve Avrupa'da daha az sıklıkla gözlenmektedir. %80-90 HSK siroz zemininde gelişmektedir ve siroz HSK için en büyük predizpozan faktördür. Hepatit B enfeksiyonu Asya ve Afrika'da ana risk faktörüdür. Kronik taşıyıcılık riski yaklaşık 100 kat artırmaktadır. Sirotik olgular için yıllık risk %2-6 civarındadır. Batı ülkeleri ve Japonya'da ise ana risk faktörü hepatit C enfeksiyonudur. Spesifik tedavi uygulanmadan prognoz oldukça zayıf olup erken olgularda 6-9 ay, ileri olgularda 1-2 aydır (23).

HSK tanısı tipik olarak radyolojik görüntüleme metodlarının serum alfa-fetoprotein (AFP) değerleriyle kombinasyonu ile konulabilir. HSK'lu olguların %60-70'inde AFP düzeyi artmıştır. Normal serum değerleri 10ng/ml olan AFP kronik hepatit ve sirozda hafif sınırdan artış gösterebilir. Fakat tüm AFP düzeyi artmış olgular HSK yönünden değerlendirilmelidir (23). Kabul edilmiş bir uygulama olarak HSK tanısında cerrahi öncesi biyopsi ile tanı konulması gerekli değildir (23). Biyopsi sırasında iğne yolunda ekilme oranı %1-3 olarak bildirilmiştir (23). Ultrasonografi (US) genelde şüpheli veya bilinen karaciğer hastalığı olanlarda evaluasyonda ve izlemede ilk görüntüleme basamağıdır. US'de saptanan nodüller bir sonraki basamakta nodüllerin karakterizasyonu yapılmalıdır. Bilinen kronik hepatiti veya diğer nedenlerle oluşmuş sirozu bulunan olgularda karaciğerde kitle saptanması aksi ispat edilene kadar HSK kabul edilebilir (23). Eğer AFP normal ise daha ileri dinamik görüntülemeler (dinamik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), gadolinium enjeksiyonu

sonrası manyetik rezonans görüntüleme (MRG), lipiodol anjiyografi sonrası BT takibi yapılabilir. Fakat nadir bazı durumlarda olduğu gibi şüphe devam ediyorsa biyopsi yapılabilir. Ancak biyopsi ile de küçük boyutlu (<1 cm) HSK'ları teknik olarak örnekleyebilme güçlüğü ile karşılaşılmaktadır.

2.3.2 Metastatik Karaciğer Malign Tümörleri:

Metastazlar karaciğerin primer tümörlerine göre 20-30 kat daha sıktır. Karaciğer, lenf nodlarından sonra metastatik lezyonların en sık görüldüğü organdır. Karaciğer kolorektal, meme ve akciğer malignitelerinde tanı esnasında veya ilerleyen takiplerde %60-80 metastaza uğrar (24). Karaciğer metastazlarının sayısı, büyüklükleri, karaciğer içindeki lokalizasyonu primer tümörün hem prognozunu hem de seçilecek tedavi yöntemini belirlemede çok önemlidir.

Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler; kolon, meme, akciğer, pankreas kanserleri ve malign melanomdur. Çoğunlukla metastazlar iyi sınırlı, fokal lezyonlardır. Difüz metastaz yapan tümörler meme, akciğer ve malign melanomlardır. Lenfomalarda da difüz tutulum sık görülür.

Karaciğer metastazlarında küratif tedavi komplet rezeksiyon ile olmakla birlikte; hastalığın yaygınlığı, teknik olarak cerrahiye elverişsizlik, vb. nedenlerle olguların sadece %20' sinde cerrahi seçenek olabilmektedir (25). Cerrahiye uygun olmayan olgulara ise radyofrekans ablasyon (RF), laser veya kriyoterapi gibi alternatif küratif potansiyeli olan lokal ablatif tedaviler uygulanabilir. Bu grup da yine %20'lik bir oranı geçmemektedir. Geri kalan olgularda ise birinci ve ikinci basamak sistemik kemoterapi uygulanabilmekte, bu tedavi ile de yaşam beklentisi örneğin kolorektal karsinomlarda 24 aya kadar uzatılabilmektedir (26).

2.4. Karaciğer Malignitelerinde Transarteriyel Tedavi Yöntemleri:

Karaciğer tümör yükü sıklıkla cerrahiye uygunluğu etkileyen, mortalite ve morbiditeyi belirleyen faktördür, bu maksatla birçok yeni transarteriyel tedavi alternatifi geliştirilmektedir (23). Bunlar çeşitli ilaçlar içeren veya radyasyon salan mikroküreler olup palyatif veya sitoredüksiyon amaçlı olarak kullanılmaktadırlar (23). Yapılan ilk çalışmalar ilaç emdirilmiş veya Y-90 içeren mikrokürelerin etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir. Bütün transarteriyel tedavilerde sonuçlar titiz hasta seçimi, dikkatli tedavi hazırlığı

ve uygulaması ile erken ve düzenli, disiplinler arasında ve birlikte takiplere bağlıdır. Bu maksatla kullanılan transarteriyel tedaviler Tablo 2.3'de sunulmuştur. Bunlardan bazılarının kullanımı artık azalmış veya terk edilmiş olup günümüzde en çok kullanılan transarteriyel tedavi alternatifi olarak en çok transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) kullanılmaktadır.

Tablo 2.3: Hepatik malignitelerin tedavisinde kullanılan transarteriyel tedaviler (23):

Geleneksel metodlar:
Embolizasyonsuz
• Hepatik artere aralıklı kemoterapotik infüzyonu
• Hepatik arter pompası ile sürekli infüzyon
Embolizasyonlu
• Sadece embolizasyon (<i>Bland</i> embolizasyon)
• Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)
Güncel metodlar:
İlaç yüklü mikroküreler
Radyasyon salan mikroküreler
Deneysel metodlar:
Gen tedavisi

2.4.1. Transarteriyel Kemoembolizasyon ve İlaç Yüklü Mikrokürelerle Tedavi:

Yaklaşık olarak HSK ve metastazların kanlanması %80'i hepatik arter tarafından sağlanır bunun yanında normal parankimin ise %75'i portal ven tarafından beslenir (6). Bu prensiple, hepatik arterden intraarteriyel olarak kemoterapotiklerin verilmesiyle, normal parankimden ziyade tümör dokusunda daha yüksek kemoterapotik dozlarına ulaşılabilmektedir. Ayrıca kemoterapotik ajanların hepatik intraarteriyel verilmesi ile oral ve intravenöz tedavilerde oluşan ilk geçiş etkisine uğraması engellenmektedir. Bu prensiplerle kemoterapotiklerin cerrahi olarak takılan infüzyon pompasıyla hepatik artere verilmesi suretiyle selektif olmayan hepatik tedavi uzun süreler kullanılmıştır (5). Konvansiyonel TAKE tedavisinde de arteriyel akım ile verilen ilacın yıkanmasını azaltmak maksadıyla geliştirilmiş bir tedavi yöntemi olup tümör içi ilaç dozu sistemik tedavi ile ulaşılabileceğin yaklaşık 100 katı fazla doza ulaşılabılır (27-29). Daha fazla tümör selektivitesi sağlayabilmek için kemoterapotik ajanlar (doksorubisin, sisplatin, mitomisin C) ile lipiodol

karıştırılır. Lipiodol iodinize bir yağ olup kemoterapotiki taşıyıcı görevi görmektedir. Bunun yanında tümör hücrelerinde bu maddeyi normal parankimden temizleyen *Kupffer* hücrelerinin olmaması kemoterapotikin tümör dokusunda daha uzun süre kalmasını sağlar (27). Çeşitli çalışmalar göstermektedir ki uygun seçilen, cerrahi yapılamayan HSK olgularında sağ kalıma olumlu katkılar sağlamaktadır (30-31). Fakat embolik tekniğin tümörde iskemiyi uyarması gerekirken, bu tarz bir iskemi anjiyogenezisi uyarmaktadır (32). Ek olarak standart TAKE tedavisinde plazma kemoterapotik düzeyleri sistemik tedavi uygulananlardaki kadar yükselebilmektedir. Bu da sistemik toksisiteye neden olmaktadır (33).

İlaç yüklenebilen mikroküreler polivinil alkol hidrojelinden yapılmışlardır. Bu mikroküreler biyolojik uyumlu ve hidrofilik olup vücutta emilmezler. Spesifik olarak doksorubisin hidrokloridi bağlayarak solüsyonda çözölmelerini engellemek için tasarlanmıştır (34). Bu mikrokürelerin primer avantajı kemoterapotiki sürekli ve standart TAKE tedavisindeki lipiodole kıyasla çok daha uzun bir süre salgılamalarıdır (34-36). Standart TAKE'a kıyasla ilacın kontrollü, kademeli lokal salınımı ile tümör-ilaç temas süresi daha fazla olmakla birlikte plazma ilaç düzeyleri daha düşük olmaktadır (34-36).

Bu tedavi metodu ile ilgili randomize kontrollü klinik çalışma verileri bulunmamaktadır. Erken klinik verilerde, HSK'lu hastalarda yapılan çalışmalarda olumlu yanıt gösteren, tümör nekrozu bulgusu olan kontrastlanma kaybı gösterilmiştir (37). Yine cerrahiye uygun olmayan HSK'lı 27 olguluk bir çalışmada 6. ay BT takiplerinde tümör nekrozu olduğu ve hastalık cevap oranı 6. ayda %66 olduğu bildirilmiştir (33). Bir başka çalışmada standart TAKE uygulanan ve aynı kriterlerle değerlendirilen hasta grubunda ise 6. ay cevabı %35 olarak bulunmuştur (30).

Karaciğer metastazları ile yapılan ilaç yüklü mikroküre çalışmaları henüz yeterli düzeyde olmamakla birlikte standart TAKE ile yapılan çalışmalarda HSK'lardakine benzer sonuçlar alınmıştır (38). Yine bu çalışmada metastatik tümörlerde en yüksek cevap oranı nöroendokrin tümör metastazlarında elde edilmiştir (38).

2.5 Yttrium-90 Mikroküre Tedavisi:

2.5.1 Tarihsel Gelişim:

Radyoizotopların vasküler mikropartikül taşıyıcılarla intravasküler olarak tümör içine verilmesi 1947 yılına kadar dayanır. Muller ve Rossier Zn-63 ve Au-198 radyoizotoplarını akciğer renal hücreli karsinom metazlarının tedavisinde kullanmışlardır. 40-50 μm 'lik radyoaktif karbon partikülleri bronşial tümör tedavisinde kullanılmıştır (39). Di Matteo akciğer kanserlerinde Au-198 intraarteriyel enjeksiyonu ile birçok çalışma yapmıştır (39). Mikroküre tedavilerinin kullanıma girmesi ile bu uygulamalar terk edilmiştir. Y-90 ile yapılan ilk insan çalışmaları 1960'lara kadar uzanmaktadır (40-42). İlk çalışmalarda ÇT düzeyinde abdominal aortaya yerleştirilen kateter sistemiyle yapılan enjeksiyonlarda karaciğer tümörlerinde küçülme izlenirken mikrokürelerin sistemik yayılımı ile ciddi yan etkilere neden olmuştur (40). 1970'lerde kontrolsüz dağılım nedeniyle bu konuda yapılan çalışmalar azalmış olup 1980'lerin sonlarına doğru Y-90 mikrokürelerin cam veya resin ile bağlanmış formlarının kullanıma girmiştir. 1990'lı yıllarda gelişen görüntüleme yöntemleri ve kateter teknolojileri ile tedavi yeniden ivme kazanmıştır (39). Cam mikrokürelerin 2000 yılında, resin mikrokürelerin de 2002 yılında FDA onayı alan tedavi ülkemizde Nisan 2008 tarihinde Sağlık Bakanlığı'ndan ruhsat alarak ilk olarak GATA tarafından uygulanmaya başlamıştır.

2.5.2 Radyasyon Tedavisinin Fiziği:

Hücrede iyonizasyona neden olan iki tip radyasyon enerjisi mevcuttur: elektromanyetik ve partiküler. Elektromanyetik enerji foton şeklinde olup, doğal olarak radyoaktif izotoplar tarafından salınabileceği gibi (gamma ışınları) elektrikli aletlerle üretilen hızlandırılmış elektronların hedefte ani durdurulmaları ile ortaya çıkan enerji şeklinde de oluşabilirler (X-ışını). Partikül tipinde olanlardan en çok kullanılanı elektronlar olup -1 yüklü ve enerjisi 0,511 MeV'tur. Proton ise +1 yüklü ve enerjisi elektronun 2000 katı kadardır (39).

Alfa partiküller 1mm, beta partiküller 3 mm'ye kadar dokuda penetrasyon gösterirler (39). X-ışını ve gamma ışınları ise dokuyu tamamen geçerler, kalın duvar gibi maddelerle engellenebilirler. Fotonların lineer olarak

yol aldıkları kabul edilir ve geçtikleri dokulardaki hücrelere enerjilerini transfer ederler. Alınan enerji Deoksiribonükleik asit (DNA) ve/veya Ribonükleik asit (RNA) hasarı yaparak hücre ölümüne neden olur. Foton temelli tedavilerin başlıca dezavantajı, yolu üzerinde tümör veya sağlam doku ayrımı yapmadan hasara neden olmasıdır Partikül temelli tedavilerde ise penetrasyonu en fazla olduğu elektron-beam partiküllerinde 1-2 cm olup dışarıdan kullanım için yeterli derinlikte değildir.

2.5.3 Brakiterapi:

Brakiterapide amaç normal dokuyu koruyarak tümörde yüksek dozda lokal etki sağlamaktır. Brakiterapi izotoplarının doz oranları fotonlara göre daha düşüktür. Bu dozlar brakiterapide 50 cGy/sa, fotonlarda 100-500 cGy/dk civarındadır (39).

Bir radyoizotopun bozulmasıyla -1 yüklü elektron ortaya çıkıyorsa bu olaya “beta bozulması” denir. Bu partiküller hematolojik malignitelerde kullanılan radyoaktif-işaretli antikorlar veya daha yüksek enerjilerde tiroid karsinomları ve kemik metastazlarının tedavisinde kullanılabilirler. Günümüzde beta partiküller olarak Y-90 ve Sr-90 karaciğer lezyonlarında brakiterapi şeklinde veya antikor taşıyıcılarla sistemik olarak kullanılabilmektedir. En önemli avantajları çevrelerindeki 2-4 mm’lik bir alan içinde efektif radyasyon verebilmeleri ve 1 cm uzaklıkta anlamlı doz bulunmamasıdır.

Y-90; nükleer reaktörde, Y-89’un nötron bombardımanı sonucunda oluşur. Fiziksel yarı ömrü 64,2 saat olup stabil olan zircronium 90’a dönüşür. Pür beta ışıma yapan izotopun maksimum enerjisi 2,27 MeV, ortalama 0,9367 MeV’tur. Ortalama doku penetrasyon 2,5 mm, maksimum 11 mm’dir. 1 gigabecquerel (1GBq=27 mCi) Y-90 ile total doku tarafından absorbe edilen doz 50 Gray/kilogram (Gy/kg)’dır. Verilen dozun %94’ü 11 gün içinde bozularak stabil forma dönüşür (5).

2.5.4 Radyobiyoloji:

Hücrelerin üreme kabiliyetlerini yitirmeleri veya apoptoza gitmeleri için DNA hasarlanması ve tamir edilmemesi veya yanlış tamir edilmesi gereklidir. Bunun olabilmesi için belirli bir oksijen basıncı (>10mmHg) ile ortamda absorbe edilecek ve DNA ile etkileşime girecek radyasyon formlarının olması

gerekmektedir (43-44). Yaklaşık %75 DNA hasarı indirekt olarak gerçekleşmektedir. Bu mekanizmada DNA sarmalı içinde bulunan su molekülüne çarpan foton, suyun orbital elektronuna kinetik enerjisini transfer eder ve onu dışarı çıkarır (sekonder elektron), böylece oldukça reaktif olan ve DNA sarmalını kıran serbest radikaller oluşur. Direkt etkide ise ortaya çıkan sekonder elektron DNA ile direkt etkileşime girer (43). Hücresel düzeyde radyasyon etkisini belirleyen en önemli biyolojik faktör oksijen varlığıdır (45). Oksijen, serbest radikallerce oluşturulan hasarı devamlı kılmak için gereklidir. Ancak, hipoksik şartlarda hasar tamir edilebilir. Oksijen artırma oranı, oksijenin olmadığı ortamda, oksijenli ortamdaki etkiyi oluşturmak için gereken radyasyon miktarıdır. Bu oran X-ışını için 2-3 katdır. Yani oksijensiz bir ortamda hasar oluşturmak için oksijenli ortamdakine kıyasla 2-3 kat daha fazla doz vermek gerekmektedir. Bu nedenle karaciğer malignitelerinde verilecek radyoaktif mikroküre dozu daha önceden yapılmış embolizan tedavilerden (TAKE, sadece embolizasyon) etkilenmektedir (39).

Radyasyon etkisini etkileyen diğer faktörler, tümör hücrelerin hangi mitoz fazında olduğu (G2 ve M fazı en hassas) ve tedaviler sonrası hücre çoğalımının lokal faktörler tarafından uyarılmasıdır. Ancak brakiterapilerde olduğu gibi sürekli ve uzun süre radyasyon uygulanması ile bu faktörlerin önüne geçilebilir (39).

2.5.5 Karaciğerde Radyasyonun Etkileri:

Radyasyonun karaciğer üzerindeki akut ve geç etkileri ilk olarak 1960'ların başlarında tanımlanmaya başlamıştır (46,47). Radyoterapi sırasında akut geçici etkiler; karaciğer transaminazların yükselmesi ile tedavi edilen hacime bağlı olarak nötropeni ve koagulopati gibi hematolojik etkilerdir. Fakat geç etkiler ise tedaviden haftalar veya aylar sonra oluşur. Bunlar; fibrozis, sürekli enzim yüksekliği, abdomende serbest mayi, sarılık ve nadiren de radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RBKH) ile ölümcül veno-oklüzif hastalık (VOH) olabilir. RBKH genelde "radyasyon hepatiti" olarak bilinen ve klasik olarak tedaviden sonra 3 ay içinde, hızlı kilo alımı, karın çevresinde genişleme, hepatomegali ve bazende serum alkali fosfataz yüksekliği ile birlikte abdomende serbest mayi ve sarılık ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Genellikle olgular iyileşmekle birlikte, bazı olgularda ilerlemiş

tümöre ait bir kanıt olmadan kaybedilebilmektedir. Tüm karaciğerin 30-35 Gy'den fazla dozda radyasyon alması önerilmez (39). Bir çalışmada tüm karaciğere ortalama 43 Gy'den fazla eksternal ışınlamada hastaların % 50'sinde karaciğer disfonksiyonu geliştiği bildirilmiştir (48). VOH, hematolojik malignitelerde yüksek doz kemoterapiye, alkaloidlere, üretan ve arsfenamin toksikasyonuna ve uzun dönem oral kontraseptif kullanımına bağlı gelişebilir (49). Bunun yanında radyoterapi ile kombine edilmiş kemoterapotik ajanlar veya tek başına radyoterapiye sekonder de gelişebilir. RİKH'da esas patolojik temel VOH'dır. Birçok hasta genelde iyileşmekte olup 6 ay sonra hafif konjesyon gösteren kronik değişiklikler izlenebilir.

2.5.6 İnsanda Tıbbi Kullanım İçin Bulunan Y-90 Mikroküre Formları:

Şu anda dünya çapında Y-90 mikroküreye ait iki form mevcut olup bunlardan ülkemizde sadece resin Y-90 Mikroküre¹ Sağlık Bakanlığı'ndan tıbbi kullanım için ruhsat almıştır. Bu iki formun temel özellikleri Tablo 2.4'de özetlenmiştir. Yapılan çalışmalarda bu iki formun etkinlik yönünden bir farklılık göstermediği belirtilmektedir (39).

Tablo 2.4: Resin ve cam Y-90 mikrokürelerin özellikleri (5,54):

Piyasada Bulunan Y-90 Mikrokürelerin Kıyaslanması		
Özellik	TheraSphere*	SIR-Sphere**
Taşıyıcı Madde	Cam	Resin
Doz Başı Mikroküre Sayısı		
Aralık	3 – 8 x 10 ⁶	30 – 60 x 10 ⁶
Ortalama	4 x 10 ⁶	50 x 10 ⁶
Özgül Ağırlık	Yüksek	Düşük
Mikroküre Başı Aktivite (Bq/mikroküre)	2500	50
Hepatopulmoner Şant limiti	%10	%20
Süspansiyonda Kullanılan Solüsyon	Serum fizyolojik	Distile su
* MDS Nordion, Ottawa, Ontario, Canada		
** Sirtex Medical, Sydney, Australia		

2.5.7 Karaciğer Fonksiyon Parametreleri ve Hasta Seçimi:

Muhtemel karaciğer toksisitelerini engellemek ve oluşabilecek fonksiyon kayıplarının önüne geçebilmek için hastaların uygun seçilmesi çok

¹ SIR-Spheres; Sirtex Medical, Sydney, Australia

önemlidir. Karaciğer fonksiyonlarının iyi olduğunu göstermek için protrombin zamanı (PTZ), albumin ve total bilirubin en önemli parametrelerdir (24). Bunun yanında hastalar işleme alınmadan önce transaminazlar (ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz), tam kan sayımı, PTZ ve international normalized ratio (INR) ölçümleri yapılmalıdır (5,24,39). Total bilirubinin >2mg/dl'den, transaminazların normalden 5 kat, ve PTZ-INR'nin belirgin artması kontrendikasyon teşkil etmektedir (39).

Bunların yanında tedavi öncesinde tümör tipine göre; tümör belirteçleri alfa fetoprotein (AFP), karsinoembriyogenik antijen (CEA), karbhidrat antijenler (CA 19-9, CA 125, vb) gibi tümör belirteçlerine bakılması önerilmektedir.

Cerrahiye uygun olmayan birçok karaciğer metastazlı hasta radyoembolizasyona (RE) alınmadan önce çoğunlukla birçok kemoterapi protokolü uygulanmış durumdadır. Yeni gelişen kemoterapi protokolleri nedeniyle tüm hastaların deneyimli bir onkolog tarafından değerlendirilmesi, hastaların standart yeni tedavi rejimlerini kaçırmamaları açısından önemlidir. Kemoterapi açısından diğer bir önemli konu da 5 FU, capecitabine, gemcitabine gibi ilaçların radyosensitiviteyi artırarak RBKH neden olabilmesidir. Bu durumda tedavilerin kesilmesi veya doz ayarlanması önerilmektedir (39). Ayrıca diğer kemoterapotik ajanların da RE'dan 2-3 hafta öncesinde kesilmesi, tedavi cevabının değerlendirilmesinde yanlış değerlendirilmelerin önüne geçilmesi maksadıyla önerilmektedir (39). Tedavi öncesi arteriyel infüzyon pompası olması genellikle hepatik artere ulaşılmasını imkansız hale getirebilmektedir. Hasta seçiminde ekstrahepatik aktif tümör yayılımının olmaması ve diğer bir önemli parametre de hastanın klinik durumu ve performansıdır. Bu değerlendirme *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* (Tablo 2.5) ve *Karnofsky* risk değerlendirilmesi ile yapılabilir. Bu değerlendirme sonucunda yüksek skor alanlarda ağır yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (39,50,51).

HSK'lu hastalarda genelde altta yatan siroza bağlı olarak portal hipertansiyon, kısıtlı karaciğer fonksiyonları, abdomende serbest mayi ve portal ven trombozu gibi ek bulgular olabilir. Ayrıca birçok hastada TAKE, RF ve cerrahi uygulanma hikayesi olduğundan ek faktörler ortaya çıkmaktadır.

Tablo 2.5: Olguların performanslarının ECOG kriterlerine göre değerlendirilmesi (39).

ECOG HASTA PERFORMANS SKORLAMASI	
SKOR	KARAKTERİZASYON
0	Tam aktif
1	Ağır fiziksel aktiviteleri yapamıyor
2	Semptomatik ancak günlük aktiviteleri yapabiliyor
3	Günlük aktiviteleri yapma kapasitesi kısıtlı, günün yarısından çoğunu yatarak geçiriyor
4	Tamamen yatağa bağımlı

Bu grup hastaların karaciğer kapasiteleri metastazlardakine göre daha sıkı şekilde kontrol edilmeli ve parametreler hesaplanmalıdır. Goin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tedavi sonrası komplikasyonların gelişmesindeki en önemli faktörün radyasyon dozunun yanında işlem öncesi total bilirubin miktarı olduğunu belirtmiştir (39). Yine Goin ve ark.'nın yaptığı risk sınıflamasında bahsi geçen yedi faktörün 3 aylık mortalitede önemli olduğunu göstermişlerdir (52). Burada bahsi geçen başlıca faktörler karaciğere bağlı: infiltratif HSK, büyük boyutlu tümör, transaminazlar (>5 kat), %50'den fazla tümör hacmi, albumin düşüklüğü (<3 g/dl), artmış bilirubin (>2 mg/dl); karaciğerden bağımsız: HSK dışı tümör bulunması ve akciğer dozunun 30 Gy'den fazla olmasıdır. Bu faktörlerden en az birinin olması durumunda 3 aylık mortalite % 49, olmaması halinde %7 olarak bildirmiştir (52).

Hasta seçiminde dikkat edilecek diğer bir husus da portal ven trombozudur. Hepatopedal akım olması ve kavernöz transformasyonun eşlik etmemesi durumunda relatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (39). Ancak bu durum diğer intraarteriyel tedavilerde de kontrendikasyon teşkil etmektedir. RE kullanılan partiküller 20-60 µm çapında olması nedeniyle arterioller yatakta obliterasyon yaratmaktadır. Bu nedenle embolik etki ve damarsal yapıda değişiklik minimal olmaktadır. Salem ve ark.'nın yaptığı 15 olguluk bir çalışmada portal ven trombozu bulunan hastalara yapılan RE sonrasında major bir komplikasyon veya normale göre anlamlı bir karaciğer

fonksiyon bozukluğu izlenmemiştir (53). Ancak yine de resin mikrokürelerin prospektüsünde portal ven trombozu kontrendike bir durum olarak kabul edilmektedir (76).

Aşağıda bahsi geçen kriterler titiz şekilde uygulanacak olursa işlem sonrası komplikasyonlar en aza indirilmiş olup tümör cevabı artacaktır. Tablo 2.6' RE tedavisi genel uygunluk kriterleri sıralanmıştır.

2.5.8 Karaciğerin Vasküler Anatomisinin Tedaviye Etkisi:

Karaciğere yapılacak herhangi bir tür transarteriyel tedavide güvenli ve etkili bir tedavi uygulayabilmek için vasküler anatomiyi bilmek esastır. Bu durum özellikle RE tedavisinde daha fazla bir önem arz etmektedir. Gözden kaçırılan bir kollateral arter gastrointestinal ülserler, kolesistit, cilt nekrozu ve diğer hedef dışı embolizasyon komplikasyonlarına neden olabilir.

Tablo 2.6: Primer ve sekonder karaciğer malignitelerinde RE tedavisine uygunluk kriterleri (39):

1. Cerrahi seceneği olmayanlar Lezyon sayı ve boyutu nedeniyle İnoperabiliteye bağlı
2. Termal ablatif tedaviye uygun olmayanlar
3. Standart kemoterapiler Başarısız Yan etkiler nedeniyle tolere edilememesi
4. Karaciğer fonksiyonları uygun olanlar Bilirubini < 2 mg/dl AST ve ALT referans değerinin 5 katından daha az Koagülasyon parametreleri normal Albumin ≥ 3g/dl
5. ECOG skoru 0-2 veya Karnofsky indeksi ≥ %60

RE öncesinde ayrıntılı bir dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile ana hepatik arter, sağ ve sol hepatik arterler değerlendirilmeli, tedavinin uygulanması planlanan yerden reflü ihtimali olabilecek vasküler yapılar uygun tekniklerle profilaktik olarak tıkanmalıdır (5,39,54). Tıkama sonrası, tedaviden önce damar patensisi mutlaka kontrol edilmeli ve tıkama öncesi belirgin olmayan veya yeni gelişmiş olabilecek kollateraller gözden kaçırılmamalıdır (39). Vasküler yapıların değerlendirilmesinde BT anjiyografi ve MR anjiyografi

de önemli bilgiler verebilmekle birlikte DSA'nin üstünlüğü akım karakteristiğini de değerlendirmeye imkan sağlamasıdır.

Değerlendirilmesi gereken ekstrahepatik vasküler yapıların başında gastroduodenal arter gelmekte olup pankreas, duodenum ve midenin önemli besleyici dallarını verir. Aynı zamanda çölyak trunkus ile süperior mezenterik arter (SMA) arasında kollateral görevi görür. Genelde (%97) ana hepatik arterden orjin alır. Bu arterin gereklilik halinde mutlaka tıkanması önerilir. Radyoaktif maddenin reflüsü ile pankretit, duodenal ülser ve perforasyona neden olabilir (55).

Sağ gastrik arter; DSA sırasında orijini aranması gereken arterlerden biridir. Genelde sol hepatik arterden orjin almakla birlikte tüm hepatik arter dallarından kaynaklanabilir. Midenin dolaşımında küçük bir yeri olmakla birlikte mikrokürelerin bu yolla mideye ulaşması durumunda tedaviye dirençli ülserler veya perforasyon gelişebilmektedir (55).

Falsiform arter orta veya sol hepatik arterin terminal dalı olarak çıkar ve karın ön duvarında epigastrik arterlerle anastomoz yaparlar. DSA'lerde yaklaşık %2-25 düzeyinde izlenmekle birlikte kadavra çalışmalarında %67 oranında saptanmaktadır (39). Ayırt edilememesi durumunda mikroküreler bu yolla ciltte ağrı, döküntü veya nekroza neden olabilmektedir (39).

Sistik arter %95 olguda sağ hepatik arterden kaynaklanır. Genelde safra kesesi birçok kollateral yoldan beslenmektedir. Pratik olarak; eğer sistik arter ince ise muhtemel dominant olarak kese başka dallardan beslendiği düşünülerek profilaktik olarak embolize edilebilir (39). Ancak kese yatağına yakın tümörlerde parasitik olarak sistik arter bu tümörleri besleyebilmektedir. Profilaktik embolizasyon sonrasında mikroküreler bu bölgeye ulaşamayacağından lokal rekürens gelişebilmektedir (39).

2.5.9 Mikroküre Dağılımının Tahmini:

RE tedavisinde intraarteriyel olarak verilen mikroküreler heterojen dağılım gösterirler. Bu dağılımı tedavi öncesinde kestirmek, hedef dışı dağılımı saptamak, tedavi etkinliği ve komplikasyonları önleme açısından önemlidir. Bu maksatla partikül boyutları resin mikrokürelere benzeyen 4-6 mCi *Tecnesium 99m labelled macroaggregated albumin* (Tc-99m MAA)

intraarteriyel dozda enjeksiyonu ile verilecek Y-90 mikrokürelerin dağılımı test edilebilmektedir.

Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası sintigrafi ile iki planlı toraks ve abdomen görüntülerinin yanısıra *single photon emission computerized tomography* (SPECT) ile alınan üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. Bu görüntülerde verilen dozun akciğer parankimine giden oranı, yani şant yüzdesi hesaplanabilmektedir. Ayrıca hedef dışı gastrointestinal dağılım saptanarak embolize edilmesi gereken ek vasküler yapıların olup olmadığının değerlendirilmesine katkıda bulunur (39).

Hesaplamalar ile saptanan şant yüzdesi %20 ve üzerinde ise akciğerin alacağı doz toksik düzeyde olacağından hastaya tedavi yapılması önerilmemektedir (5,39,54). Şant yüzdesi %10'un altında ise herhangi bir doz değişikliğine gerek olmamakta, %10-20 arasındaki şant oranları için ise planlanan doz %20-40 azaltılması önerilmektedir (5).

Görüntülemenin Tc-99m MAA enjeksiyonundan sonraki 1 saat içinde yapılması ile Tc-99m'in MAA'dan serbestleşerek testin yanlış pozitif sonuç vermesinin önüne geçebilmektedir (5).

Bazı tümörler hipervasküleritenin göstergesi olan kontrastlı tetkiklerde (BT,MR) anlamlı bir kontrastlanma göstermezler. Bu tip tümörlerde karar vermek için intraarteriyel Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrasında aktivite dağılımı daha anlamlı sonuçlar vermektedir (5). Eğer MAA incelemesinde normal dokudan daha fazla bir tümör tutulumu gerçekleşmiyorsa, yapılacak tedavi eksternal radyoterapi ile aynı etkide olacağından hastanın tedaviden göreceği fayda düşük, komplikasyon sıklık ve şiddeti ise daha fazla olacaktır (39).

2.5.10 Doz Hesaplaması:

Doğru bir doz hesaplanması için hastanın karaciğer hacim ve tümör yaygınlığının bilinmesi gerekmektedir. Bunun için işlem öncesi yapılacak BT incelemede karaciğerin toplam, sağ ve sol lob hacimleri ile tümörün karaciğer loblarındaki yaygınlık ve hacimleri hesaplanabilmektedir. Resin mikroküreler için doz hesaplamasının temeli, mikrokürelerin uniform olmayan dağılımı ile tümörün uniform olmayan normal parankime yayılımının tahmine dayanır. Resin mikrokürelerde aktüel doz hesaplaması için en çok kullanılan iki metod

bulunmaktadır. Bunlardan biri ampirik metod, diğeri ise vücut yüzey alanı hesabına dayanan metoddur. Ampirik metotta karaciğer hacminin % 25'den azı tutulmuş ise önerilen doz 2 GBq, %25-50'si ise 2,5 GBq, %50 den fazlası ise 3 GBq dozda madde verilir. Bu doz hepatopulmoner şant oranına göre düzeltilir (5, 56). Vücut yüzey alanına (VYA) göre hesaplama, formül 2.1 ile hesaplanabilmektedir (5).

$$\begin{aligned} VYA &= 0,20247 \times b^{0,725} \times a^{0,425} \\ TT &= (TH \times 100) / (TH+KH) \\ A_{\text{resin}} &= (VYA - 0,2) + (TT/100) \end{aligned} \quad (2.1)$$

Formül 2.1'de "b" metre cinsinden boy, "a" kilogram cinsinden ağırlık, "TT" tümör tutulumu, "TH" tümör hacmi, "KH" karaciğer hacmi, "A_{resin}" GBq cinsinden resin mikrokürelerdeki Y-90 aktivitesidir.

Ampirik metod doz hesaplamada pratik bir metod olmakla birlikte Kennedy ve ark.'larının yaptıkları çok merkezli retrospektif 680 tedavilik bir çalışmada RBKH gelişen hastalarda doz hesaplamada kullanılan metodun çoğunlukla ampirik metod olduğu tespit edilmiştir (57). Bu çalışmada 658 tedavi işleminin sonucunda 28 olguda RBKH görülmüş (%4) ve bunlardan 21'inin dozu ampirik metod ile hesaplanmıştır (%75). Her ne kadar ihtiyaçları tam karşılayamasa da güncel olarak kullanılan, efektif ve komplikasyon oranları düşük hesaplama metodu VYA'na dayalı metod olarak gözükmektedir (39).

2.5.11 Tedavi Sonrası Takip ve Değerlendirme

Tedavi işleminden hemen sonra beta ışıma ve doku arasındaki etkileşimle ortaya çıkan *bremssstrahlung* radyasyonunun planar veya SPECT taraması dolaylı olarak mikrokürelerin hepatik ve ekstrahepatik dağılımı ile ilgili faydalı bilgi verecektir (54).

Hastaların tedaviden sonraki 1. ay ve 3. aylarda değerlendirilmesi daha sonraki dönemlerde de 3'er aylık periyotlarla takibi önerilmektedir (39,54). Bu takiplerde karaciğer fonksiyonları, tümör yükü ve tedavi yanıtı laboratuvar testleri ve görüntüleme metodlarıyla yapılabilmektedir.

Tümör cevabını, tümör boyutuna dayalı olarak kategorize eden *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*'e göre

değerlendirmek onkolojik standarttır. 2009’da revize edilerek yayınlanan bu kriterlerin özeti Tablo 2.7’de özetlenmiştir (58).

Tablo 2.7: RECIST’e göre tümör yanıtları:

RECIST’e göre tümör yanıtlarını değerlendirmesi	
Komplet Yanıt (KY)	Lezyonların hiç biri izlenmiyor
Parsiyel Yanıt (PY)	Lezyon boyutlarında %30 veya daha fazla küçülme
Stabil Hastalık (SH)	Lezyonlarda %30 dan az küçülme veya %20 den az büyüme
Progresif Hastalık (PH)	Lezyonlarda %20’den fazla büyüme

Fakat tek başına boyut ölçümü bölgesel tümör tedavileri, nekroz, ödem ve hemorajinin başlangıçta tümör boyutunda artışa neden olması nedeniyle tek başına bir ölçüt olmak için yeterince güvenilir değildir (59). Tümör yanıtını etkin bir şekilde saptamak için tümör boyutunun yanında eşlik eden tümör nekrozunun varlığı ve yaygınlığıda değerlendirilmelidir (54).

Cevap vermeyen hastalığı saptamak için erken saptama yapabilen bir görüntüleme modalitesi şarttır. Erken tespit özellikle çok aşamalı olarak tedavi edilecek bilobar hastalığı olanlarda önemlidir. Öncelikle bir lobu tedavi edilen hastalarda Y-90 tedavisine yanıt alınmaması durumunda diğer lobun ve aynı lobun tedavisinde değişikliğe gidilmesine neden olabilmektedir (24). Tedaviye cevap BT ile boyut ve nekroz kriterleri kullanılarak daha erken yapılabilmektedir. Keppke ve ark. yaptıkları çalışma ile HSK’lı hastalarda tümör yanıtının; boyut kriterlerini kullanarak 118 günde, boyut ve nekroz kriterlerini kullanarak ortalama 31 günde gösterebileceğini bildirmişlerdir (59). Miller ve ark.’nın yaptıkları çalışmada kolorektal karsinomlu, karaciğer metastazlı olgularda tümör yanıtını göstermek için boyut ve nekroz kriterinin kombinasyonun, tek başına boyut değerlendirilmesine daha üstün olduğunu göstermektedir (60). Bu çalışmada pozitron emülsiyon tomografi (PET)’nin de oldukça faydalı bir teknik olduğu ve BT’deki tümör boyutu, nekroz kriterleriyle birleştirildiğinde daha etkin bir tümör cevap değerlendirilmesinin yapılabileceğini belirtmektedir (60). PET’de FDG alımında azalma ile 1. ay

takibinde hastalık yanıtının gösterilmesinde yardımcı olabilmektedir. PET'nin yeni gelişen küçük lezyonları saptamadaki yetersizliği PET/BT kombinasyonu ile azaltılabilmektedir (54).

Tümör belirteçlerinin serum düzeylerinin tedavi sonrasında azalması tümörün cevabını değerlendirmede anlamlı olmakla birlikte artışları yorumlamak tümör yıkımı veya tümörün ekstrahepatik yayılımı nedeniyle zor olmaktadır (59). HSK'lı hastalarda Keppke ve ark. yaptıkları çalışmada Y-90 tedavisi sonrasında tedaviye yanıtı değerlendirmede BT kriterleri (boyut ve nekroz kombinasyonu) ve serum AFP yanıtı arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulamadıklarını bildirmişlerdir (59).

2.5.12 Komplikasyon ve Yan Etkiler:

RE tedavisinde etkin sonuç ve tedaviye özel komplikasyonlardan kaçınmak multidisipliner çalışma ve bilgi gerektirmektedir. RE tedavisinin en sık komplikasyonları hedef dışı embolizasyon (pankreatit, gastrointestinal ülserler, kolesistit, vb), radyasyon pnömonisi, RBKH ve safra yolu komplikasyonlarıdır.

Sadece RE tedavisine spesifik olmayan postembolizasyon sendromu, diğer transarteriyel tedavilerde de görülmektedir (TAKE, vb.). Her ne kadar sıklığı TAKE tedavisindeki kadar çok görülme de görülme sıklığı % 4-16,9 arasında değişmektedir (14,61-63). Genellikle 3 gün içinde semptomlar kendiliğinden gerilemekte ve semptomatik tedavi yeterli olmaktadır.

Erken RE tedavilerinde lenfopeni ve pansitopeni bildirilmekle birlikte güncel tedavi protokolleri ve gelişmiş anjiyografi malzemeleri nedeniyle günümüzde bildirilmemektedir (64).

Radyasyon pnömonitis, RE tedavisinde uygulanan radyoaktif maddenin intratümoral arteriyovenöz şantlarla akciğere ulaşmasıyla gerçekleşir (39). Eğer enjekte edilen radyoaktif mikrokürelerin %15'inden fazlası şantlarla akciğere ulaşırsa radyasyon pnömonitisi riski oldukça artmaktadır (65). Semptomlar, tedaviden bir ay sonra ortaya çıkan kuru öksürük progresif dispne, restriktif tip solunum bozukluğu şeklinde olup bazen ölümlü sonuçlanabilmektedir. Birçok yazar Tc-99m MAA ile hesaplanan şant oranları ve buna göre ayarlanan doz düzenlemeleri ile bu ciddi komplikasyonun en aza indirilebileceğini bildirmektedir (39).

RE'un en çekinilen yan etkileri verilen mikrokürelerin ekstrahepatik dağılımı sonucu gelişmektedir. Bunun en sık sebebi hepatik arter kaynaklı ekstrahepatik kollaterallerdir. Çoğunluğu diagnostik DSA'lerle saptanabilmekte ve saptanmaları halinde profilaktik olarak embolizasyonları birçok yazar tarafından önerilmektedir (39). Radyoaktif mikrokürelerin bu damarlarla gastrointestinal sisteme ulaşması radyasyon etkisinin yanında embolik etkiyle hipoksiye neden olmakta, mide ve duodenumda perforasyona giden ülserler izlenebilmektedir (39). Y-90'a bağlı ülserler medikal tedaviyle düzelmeyebilmekte ve bazı olgularda cerrahi tedavi alternatiflerine gerek duyulabilmektedir (66). Mikrokürelerin pankreası besleyen arterlere gitmesi sonucunda radyasyona bağlı pankreatit gelişebilmektedir ve en sık olarak pankreas başı etkilenmektedir. Medikal tedaviyle düzelebilen, şiddetli ağrıya neden olan bu durum hastanın hastanede kalış süresini arttırmakta ancak çoğunlukla ciddi bir soruna neden olmamaktadır (39). Murthy ve arkadaşlarının yaptıkları literatür derlemesinde Y-90 RE tedavisinde ortaya çıkan gastrointestinal komplikasyon ve yan etkiler Tablo 2.8'de özetlenmiştir (67).

Y-90 tedavisine bağlı gelişen RBKH bölüm 2.5.5'de ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır.

Radyasyona bağlı gelişen kolesistit, sistik artere giden mikrokürelere bağlı gelişen bir durumdur. Kolesistitin, yapılan hayvan çalışmalarında embolik etkiden ziyade radyasyona bağlı geliştiği gösterilmiştir (39). Kolesistit nadir görülen ve genellikle medikal olarak tedavi edilebilen bir yan etkidir. Klinik ve radyolojik tanısı RE tanı hikayesi olan hastalarda iki majör veya bir majör iki minör kriterin olmasıyla konulabilmektedir (39).

Majör Kriterler:

1. Kese duvarında 3 mm'yi geçen laminar kalınlaşma
2. Sonografik Murphy işareti
3. Perikolesistik mayi (abdomende serbest mayi veya hipoalbuminemi yokluğunda)
4. Mukozal ayrılma ve intramural gaz

Minör Kriterler:

1. Kese distansiyonu (>5cm transvers çap)

2. Ekojenik safra bulunmasıdır (39).

Tablo 2.8: Literatürdeki RE tedavisinde bağlı gastrointestinal komplikasyon ve yan etkilerin derlemesi (67):

Yazar	Hasta sayısı	GI Semptomlar	Ülserler	Biyopsi ile doğrulanan	Cerrahi ile doğrulanan
Carr (10)	65	9 (14%)	0	—	0
Salem (11)	15	3 (20%)	0	—	0
Liu (12)	11	R	0	—	0
Popperl (13)	23	20 (86%)	1 (4%)	NR	0
Kennedy (14)	208	52 (25%)	12 (5%)	NR	NR
Stubbs (15)	100	R	8 (8%)	NR	NR
Stubbs (16)	50	14 (28%)	6 (12%)	NR	1
Blanchard (17)	15	6 (40%)	3 (20%)	3	1
Shepherd (18)	10	NR	1 (10%)	NR	1
Dancey (19)	22	10 (45.5%)	3 (14%)	NR	0
Lewandowski (20)	27	5 (19%)	1	NR	1
Herba (21)	37	NR	3 (8%)	1	0
Andrews (22)	24	NR	4 (17%)	0	0
Lim (23)	46	R	4 (8%)	3	0
Geschwind (24)	80	10 (13%)	3 (3%)	NR	0
Grav (25)	71	R	0	—	0
Mufthy (26)	12	4 (33%)	1 (8%)	1	0
Goin (27)	121	2 (1%)	1 (<1%)	NR	NR
Stubbs (28)	38	13 (34%)	3 (8%)	NR	1
Houle (31)	7	NR	0	—	0
Mantravadi (32)	12	NR	0	—	0
Grav (34)	35	1 (2%)	0	—	0
Yip (35)	1	1 (100%)	1	1	1
Van Hazel (38)	21	4 (19%)	0	—	0
Lau (39)	18	R	0	—	0
Lau (40)	71	12 (17%)	NR	NR	0
NR = Bildirilmemiş; R = Bildirilmiş ancak ilgili veriler eksik					

Safra yollarının dolaşımı, hepatik arterden beslenen peribiliyer kapiller pleksuslar tarafından sağlanmaktadır. Radyasyon ve hipoksiye bağlı gelişen hasarlanma ile biloma formasyonu, difüz orta düzeyde safra yolu genişlemesi veya striktürler gelişebilir (39). Bu komplikasyonlara sekonder olarak özellikle ana safra yollarındaki striktürlere bağlı artan intraluminal basınç ve staz bakteriyel çoğalmaya neden olarak hızlı şekilde hayatı tehdit eden bir hastalık olan kolanjite dönüşebilmektedir (39). Sakamoto ve ark. yaptıkları çalışmada metastatik karaciğer hastalığı olanlarda HSK'lı hastalara göre safra yolu komplikasyonlarına daha sık rastlandığı ve yine Yu ve ark. yaptıkları çalışmada biliyoenterik cerrahi geçirenlerde ve biliyer stenti bulunanların ekstrahepatik safra yolu patolojilerine daha eğilimli olduklarını

tespit etmişlerdir (39). Safra yolu komplikasyonları RE tedavisinden sonra ortalama 2 ay içerisinde gelişebilmektedir (39). Olguların çoğunluğu lümenin ileri derece daralıp safra akımına direnç gelişene kadarki dönemde asemptomatiktir. Hastalar Charcot triadıyla (ateş, sarılık, sağ üst kadranda ağrısı) karşımıza çıkabilirler. Serum alkalın fosfataz ((ALP) üç kattan fazla), gamma glutamil transferaz (GGT), 5' nükleotidaz artışı ile birlikte serum transaminazları da <300 IU/ml'ye kadar artabilmektedir. US'de intra-ekstrahepatik safra yollarında genişleme izlenmesi safra yolu striktürünün dolaylı bir bulgusudur. US'de safra yollarında genişlemenin gösterilmesiyle darlığın yeri ve düzeyini saptamak için BT ve MR kolanjiyopankreatikografi yapılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışmaya Nisan 2008 ile Temmuz 2009 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'na primer ve sekonder kaynaklı karaciğer malignitesi olan ve radyoembolizasyon yönünden konsultasyona gönderilen olgulardan kriterlere uygun olup tedaviyi kabul edenler dahil edildi. Çalışmayla ilgili etik kurul onayı alındı ve tüm olgular yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildiler. Tedaviye alınma kriterleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir. Bu amaçla konsultasyona gönderilen 18 kişi tedaviye uygun bulundu ve tedaviyi kabul ederek çalışmaya dahil edildiler.

Tablo 3.1 Çalışmaya uygunluk kriterleri.

18 ve üzeri yaşlarda
1. Cerrahi seceneği olmayan Lezyon sayı ve boyutu nedenli İnoperabiliteye bağlı
2. Termal ablatif tedaviye uygun olmayan
3. Standart kemoterapi rejimleri Başarısız Yan etkiler nedeniyle tolere edilememesi
4. Karaciğer fonksiyonları uygun olanlar Bilirubini < 2 mg/dl AST ve ALT referans değerinin 5 katından daha az Koagülasyon parametreleri normal Albumin ≥ 3g/dl
5. Karaciğer dışı kontrolsüz metastazı bulunmayan
6. ECOG skoru 0-2 olan
7. Radyoembolizasyon işlemini yaptırmayı ve çalışmaya katılmayı kabul etmek

Bu 18 olgudan 8'i erkek (%44,4), 10'u kadın (%55,5) idi. Yaş aralıkları 27 ile 73 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 53,8 olarak hesaplandı. Olguların tamamının histopatolojik tanıları mevcut olup 5 olgu HSK (%27,8), bir olgu kolanjiyosellüler karsinom (KSK) (%5,5), 12 olgu metastaz (%66,7) idi. Metastazlı olguların primerlerinin dağılımı 4 olguda nöroendokrin tümör (NET), 2 olguda kolon adenokarsinomu, 3 olguda primeri bilinmeyen adenokarsinom, 1 olguda tiroid medüller karsinomu, 1 olguda over epitelyal karsinomu, 1 olguda malign melanom şeklinde idi.

HSK'lı olgulardan 3'ünde (%60), çok sayıda lezyon (>5'den fazla), birinde (%20) transplantasyon sonrası gelişen nüks ve difüz büyük kitle, birinde (%20) tek büyük tümörü olmakla birlikte cerrahi olarak olarak rezeksiyon sonrası rezidüel karaciğer hacminin yetersiz olarak değerlendirilmesi nedeniyle tedaviye uygun olarak değerlendirildi. KSK'lu olguda tek lobda difüz tutulum mevcut idi.

Metastazı bulunan 8 olguda (%75) yaygın tutulum, bir olguda (%12,5) tek büyük kitle, bir olguda (%12,5) tek büyük kitle ve etrafında satelit küçük odaklar mevcut olup cerrahi sonrası rezidüel karaciğer hacmi yeterli değildi, bir olguda (%12,5) ise tek küçük kitle mevcut olmakla birlikte olgu cerrahi ve kemoterapiyi kabul etmeyip kitlesi RF için uygun lokalizasyonda değildi.

Tedavi planlanmasında toplam 29 lob değerlendirildi. Bunların 8'i HSK (%27,6), biri kolanjiyosellüler karsinom (%4,7), 20'si metastaz (%69) grubunda idi.

3.1 İşlem Öncesi Değerlendirme:

3.1.1 Laboratuvar ve Görüntüleme:

Tüm olguların işlem öncesi karaciğer ve diğer bölgelerdeki tümör tutulumunu değerlendirmek maksadıyla GATA Radyoloji A.D.'nda 16 dedektörlü (MX 8000 IDT 16, Philips Healthcare, Holanda) veya 64 dedektörlü (Aquilion 64, Toshiba Medical Systems, Japan) çok kesitli BT'ler ile 4 fazlı dinamik kontrastlı tüm abdomen görüntülemeleri yapıldı. Kesitler 5 mm kesit kalınlığı, pitch değeri 0,5, devamlı kesitler olacak şekilde alındı. Kontrastsız görüntülemenin ardından dinamik faz, 35-40. sn. (geç arteriyel), 70-80. sn. (portal venöz) ve 3. dak. (geç venöz), olacak şekilde elde edildi. Dinamik görüntüler için 100ml 300 mg-I/ml iyot konsantrasyonu olan non-iyonik iyotlu kontrast madde otomatik pompa enjektörü kullanılarak enjekte edildi. Tarama alanı portal venöz fazda tüm abdomen (diafragmanın hemen üstünden başlayarak perineuma kadar), diğer fazlarda ise üst abdomen (diafragma hemen üstünden başlayarak abdominal aortanın bifurkasyonuna kadar) olarak ayarlandı.

Eğer olguların son 1 ay içinde çekilmiş, uygun teknikte ve kalite dinamik abdomen BT'leri ve bunların dijital ortamda kayıtları mevcut ise tekrar BT görüntüleme yapılmadı.

BT çekimi için relatif kontrendikasyonu bulunan (soliter böbrek ve kreatinin değeri 1,5 mg/dl) bir olgunun görüntülenmesi ve takibi MR 1.5 tesla MR cihazı (Magnetom Vision Plus Siemens, Erlangen, Almanya) ile dinamik kontrastlı (Gadobutrol-Gadovist®, Bayer Schering Pharma AG, Almanya) olarak yapıldı.

Biyokimyasal değerlendirmede; transaminazlar (ALT,AST), total bilirubin, albumin, GGT, ALP, üre, kreatinin, trombosit sayıları; kanama diyatezi için parsiyel tromboplastin zamanı (PTZ) ve International Normalization Ratio (INR); girişimsel işlemlerde kanla bulaşabilecek hastalıkların tespiti için HBs antijeni, Anti HCV ve Anti HIV antikorları; tümör belirteçlerinden HSK için AFP, diğerleri için tümör tipine göre diğer tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9, CA 125, vb.) kullanıldı.

3.1.2 Anjiyografik Değerlendirme ve Profilaktik Embolizasyon:

Anjiyografi işlemine alınacak tüm olguların işlem öncesi en az 8 saat aç kalmaları istendi. İşlem günü olgulara işlem ile ilgili bilgi verildi, oluşabilecek komplikasyonlar anlatıldı ve onamları alındı. Kanama, biyokimyasal parametreleri ve kanla bulaşan hastalıklar için antijen-antikor testleri gözden geçirilen olgular işlem yapılmak üzere Multistar Milenium Edition (Siemens, Münih, Almanya) anjiyografi cihazına alındılar.

Anjiyografi işlemi için tek duvar tekniğiyle sağ femoral arterden (bir olguda ateroskleroz nedeniyle sol femoral arterden, bir olguda da ÇT açısı nedeniyle sol aksiler arterden) giriş yapıldı ve 5 French (F) giriş kılıfı (*introducer sheath*) yerleştirildi. 5F pigtail standart anjiyografi kateteri 0,035'' hidrofilik klavuz tel yardımıyla T 11-T 12 vertebra düzeyine kadar ilerletildi ve bu bölgeye park edildi. 300 mg-I/ ml konsantrasyonda non-iyonik iyotlu kontrast madde dinamik pompa enjektörü ile 10cc/sn hızında ve toplam 25 cc kontrast madde enjekte edilerek abdominal aortogram alındı. ÇT ve SMA çıkışları eğer var ise aortadan orijin alan aksesuar hepatik dallar tespit edildi. Pigtail kateter çıkarılarak ÇT ve SMA çıkış açılarına göre hidrofilik klavuz tel yardımıyla 4F hidrofilik kaplı C2 Kobra veya S2 Simmons anjiyografi kateteri

öncelikle SMA orifisine yerleştirildi. 3 cc/sn hızında 30 cc kontrast madde enjekte edilerek SMA arteriogramı elde edildi. Geç faz beklenerek indirekt portogram görüntüleri alındı, portal açıklık ve hepatopedal akım varlığı değerlendirildi. Kateter SMA'den çıkarılarak ÇT'a girildi ve buradan 3-4 cc/sn hızında 12 cc kontrast madde verilerek görüntüler alındı. Uygun olanların ÇT ve SMA'dan alınan görüntüler üzerinde vasküler anatomi, varyasyonlar değerlendirildi. Bir sonraki aşamada hidrofilik klavuz tel yardımıyla kateter ana hepatik artere (AHA) yerleştirilerek, 3 cc/sn hızında 12 cc kontrast madde enjeksiyonu ile hepatik arteriogram alındı. 4F kateter içerisinden hidrofilik kaplı 2,7 F mikrokater, 0,018" mikrokavuz tel yardımıyla sağ ve sol hepatik arterlere (HA) ilerletilerek 2 cc/sn hızında sağ HA için 10-12 cc, sol HA için 8 cc enjekte edilerek ayrı ayrı arteriyogramları alındı. Eğer sağ ve sol HA çıkışında varyasyon mevcut ise uygun kateter ve mikrokater yerleşimi ile görüntüler alındı. Yukarıdaki ön değerlendirmedeki bulgulara ek olarak tümör vaskülarizasyonları, besleyici arterler ile tedavi için en uygun enjeksiyon bölgesi ve bu bölgeye göre mikrokürelerin gitmesi veya reflüsü muhtemel olan ana ve kollateral dallar değerlendirildi. Saptanan hepatik arter anatomisi ve varyasyonları ile profilatik embolizasyon yapılan dallar Tablo 3.3' de özetlenmiştir. Reflü veya kaçak riski olduğu düşünülen arterler (gastroduodenal, sağ gastrik arter, hepatik arter orjinli mide, pankreas aksesuar-kollateral arterleri) mikrokater vasıtasıyla selektif olarak arteriogramları alınarak vasküler yapının çap, çıkış düzeyi, verdiği kollateraller göz önünde bulundurularak mekanik, elle veya elektrikle ayrılabilir koiller veya sıvı embolizan ajanlar ile oklude edildiler. Oklüzyon metodları, oklude edilen arterler Tablo 3.3'de özetlenmiştir. Oklüzyon için gerekli süre beklendikten sonra kontrol görüntüleri alındı. Oklüzyon sonrası opasifiye olmaya başlayabilecek dallar için tekrar hepatik arteriyogramlar alındı ve tedavi için uygun enjeksiyon yeri tekrar gözden geçirilerek 2,7 F mikrokater planlanan yere yerleştirildi. Enjeksiyon öncesi kontrol görüntüsü alındı. enjeksiyonun yapılacağı bölgeye göre 2-6 mCi (tek sağ lob için 3 mCi, sol lob için 2 mCi, hepatika propria (HPA) için 4 mCi) Tc-99m MAA bolus tarzda enjekte edildi, arkasından 10 cc serum fizyolojik (SF) ile kateter yıkanarak mikrokater, 4F kateterin içine çekildi ve her iki kateter birden

çıkarıldı. Giriş kılıfının arterden çıkarılması ve kanama kontrolü sonrasında olgular 1 saat içerisinde Nükleer Tıp A.D.'na SPECT görüntüleri alınmak üzere gönderildi.

Tablo 3.2: Olguların Hepatik arter anatomisi, profilaktik embolize edilen dallar ve tedavi planlanan bölge:

Olgu	Michels tipi	Profilaktik Embolize Edilen Ana Dallar	Tedavi Planı
1	Tip 9	Aksesuar LGA	DİFÜZ
2	Tip 2	GDA	SAĞ
3	Tip 1	GDA-RGA	DİFÜZ
4	Tip 1	GDA-RGA	DİFÜZ
5	Tip 1	Xxx	SOL
6	Tip 1	GDA-RGA	DİFÜZ
7	Tip 1	GDA-RGA	DİFÜZ
8	Tip 1	Xxx	SAĞ-SOL
9	Tip 1	GDA-RGA	SAĞ
10	Tip 1	GDA-RGA	SAĞ-SOL
11	Tip 1	GDA	SAĞ
12	Tip 2	Xxx	SOL
13	Tip 1	GDA-RGA-orta HA	SAĞ-SOL tek seans
14	Tip 1	GDA-RGA-orta HA 'den GDA'ya giden kollateral	SAĞ-SOL tek seans
15	Tip 1	GDA	SAĞ-SOL tek seans
16	Tip 1	Xxx	SAĞ
17	Tip 1	Xxx	SOL
18	Tip 2	GDA-orta HA'den GDA giden kollateral	SAĞ-SOL tek seans

LGA: sol gastrik arter, **RGA:** sol gastrik arter, **GDA:**gastroduodenal arter, **HA:** hepatic arter, **xxx:** embolizasyon yapılmadı

DSA ve profilaktik embolizasyonlar sonrasında anjiyografi'ye veya işleme özel olarak sadece 1 olguda hafif, kontrol altına alınabilen ürtikeryal döküntü gelişti. Diğer olgularda herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Olgular en fazla 24 saat ilgili kliniklerde gözlem altında tutularak komplikasyonsuz olarak taburcu edildi.

3.1.3 Nükleer Tıp Değerlendirme ve Doz Hesabı:

Tc-99m MAA enjeksiyonu sonrası olguların planar ve multiplanar SPECT taramaları (Dual-head ADAC forte, Philips Healthcare, Hollanda) GATA Nükleer Tıp A.D' da enjeksiyondan sonraki bir saat içinde yapıldı. Taramalardaki amaç maddenin normal parankime göre tümördeki tutulum miktarı, akciğere olan şant oranı ve ekstrahepatik dağılımın olup olmadığının tespiti idi.

Planlanan olguların tamamında tümör tutulumunun normal parankime göre fazla olduğu izlendi. Olguların tamamında akciğer şant oranı %10'un altında olup bu nedenle işlemi iptal edilen veya dozu düşürülen olgu olmadı. 2 olguda ekstrahepatik (1 olguda pankreas, 1 olguda mide bölgesinde) MAA tutulumu tespit edildi. Bu olguların görüntüleri tekrar değerlendirildi ve DSA işlemi 1 hafta sonra tekrarlandı. Kaçak yapma ihtimali olduğu düşünülen arterler (bir olguda aksesuar gastrik arter, diğer olguda da pankretik kollateraller) koil embolizasyonu ile oklude edildi. Kontrol görüntüleri alınan ve Tc-99m MAA enjeksiyonu tekrarlanan olguların SPECT taramaları tekrarlandı. Kontrol incelemelerinde ekstrahepatik dağılım izlenmemesi üzerine olgular işleme uygun olarak değerlendirildi.

Olguların dozlarının hesaplanmasında VYA'na dayanan doz hesaplaması kullanıldı. Karaciğer ve tümör hacimlerinin hesaplanması olguların işlem öncesi yapılan dinamik faz görüntülerinin portal venöz fazında alınan kesit atlamasız BT görüntülerinden, iş istasyonunda (Vitrea v.4.1.2.0, Vital Images medical imaging software, A.B.D) her kesitte ilgili karaciğer konturları işaretlenerek (total, sağ ve sol lob için ayrı ayrı) elde edilen 3 boyutlu rekonstrükte görüntünün hacminden elde edildi. Karaciğer hacminin yanısıra tümör hacmi de hesaplandı. Tümörü çok sayıda veya difüz olan olguların tümör hacmi yaklaşık olarak hesaplandı. Doz hesaplamasında prospektüste belirtilen formül 3.1'den faydalanıldı (76).

$$\begin{aligned} VYA &= 0,20247 \times b^{0,725} \times a^{0,425} \\ TT &= (TH \times 100) / (TH+KH) \\ A_{resin} &= (VYA - 0,2) + (TT/100) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Formül 3.1'de "b" metre cinsinden boy, "a" kilogram cinsinden ağırlık, "TT" tümör tutulumu, "TH" tümör hacmi, "KH" karaciğer hacmi, "A_{resin}" GBq cinsinden resin mikrokürelerdeki Y-90 aktivitesidir.

3.2 Y-90 Resin Mikrokürelerin Verilmesi:

Karaciğerde iki lob tümör tutulumu olan 11 olgunun 2'sinin (%18,1) dozları sağ ve sol lob için iki ayrı seansta planlandı. Bu olgularda iki doz arası uygulama 4 hafta ara ile yapıldı. İki lob tutulumu olan olguların 5'ine (%45,4) tek seansta HPA'den enjeksiyon yapıldı, 3'ünde (%36,3) ise varyasyonları,

birinde reflü için güvenli mesafe kısıtlılığı nedeniyle tek seansta sağ ve sol loba ayrı ayrı doz verildi. İki ayrı seans planlanan olguların Tc-99m MAA taramaları ikinci seanstan önce tekrarlandı.

Tek lob tutulumu olan 7 olgunun 4'ünde (%57,1) etkilenen lob sağ lob, 3'ünde (%42,9) ise sol lob idi.

Bir olguya (HSK nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulanan) daha önce dış merkezde RE tedavisi uygulanmış olup ikinci uygulaması majör tutulum olan sol lobuna yapıldı. Diğer olgulardan hiçbirinin aynı lobuna ikinci doz uygulaması yapılmadı.

Uygulama işlemi standart anjiyografi hazırlıkları ve 8 saatlik açlıktan sonra aynı anjiyografi ünitesinde yapıldı. İşlem öncesi önerilen mide koruyucu olarak proton pompa inhibitörü ve steroid olarak 8 mg/gün metilprednizolon ile profilaksiye başlandı (39). Olguların mide koruyucu profilaksisi 1 ay, steroid profilaksisi 1 hafta olacak şekilde planlandı. İşlem öncesi anjiyografi ünitesinin yerleri plastik örtüler ile kontaminasyona karşı kaplandı. İşleme girecek tüm personelin maske, koruyucu gözlük, bone ve galoş giymesi sağlandı. Değerlendirme aşamasında anlatılan arteriyel girişi mütakiben selektif kateterizasyonda kullanılanla aynı tip kateter ve mikrokater ile profilaktik embolizasyon yapılan damarların okluzyonlarının devamlılığı ve yeni açılacak kollateraller varlığının değerlendirilmesi amacıyla kontrol arteriyogramları alındı. Mikrokater ile Tc-99m MAA enjeksiyonu yapılan yere ulaşıldı. Kateterin 10 cc SF ile yıkanmasından sonra mikroküre dağıtımının yapılacağı özel kutunun (Şekil 3.1) olguya gidecek olan kateter bağlantısı, sistem içindeki havanın boşaltılmasından sonra yapıldı. Enjeksiyonda mikroküre itici ve sistemi yıkama maksadıyla steril distile su kullanıldı. Enjeksiyon işlemi düşük hızda, jet akım oluşturmayacak şekilde düşük basınçla yapıldı. Mikroküre enjeksiyonundan sonra sistemin kontrast madde enjeksiyon bağlantısından enjekte edilen 1 cc 300 mg-I/ml lik iyotlu kontrast madde (DSA işleminde verilen ile aynı kontrast madde) ile akımın devamlılığı ve stagnasyon veya reflü olup olmadığı kontrol edildi. Stagnasyon veya reflü şüphesi halinde işlem sonlandırıldı (4 olguda). Bir olguda da dağıtım sistemindeki kaçak nedeniyle hesaplanan tüm doz verilemedi. Enjeksiyon süresi olguya enjekte edilecek doza ve loba bağlı

olmakla birlikte ortalama 30-45 dakika arasında değişmekteydi. Tek seansta iki loba selektif enjeksiyon yapılacak olgularda ilk lob enjeksiyonundan sonra mikrokater, kateter içine çekilerek etrafa madde sıçraması engellenerek çıkarıldı. Sonrasında yeni kateter sistemi hedeflenen artere yerleştirildi, mikroküre dağıtım kutusuyla ilgili loba aynı prosedür uygulandı.



Şekil 3.1: SIR-Spheres verilmesinde kullanılan enjeksiyon sistemi ve akrilik koruyucu içerisinde resin mikroküre süspansiyonu.

Bütün olgularda işlem majör komplikasyonsuz olarak sonlandırıldı. Kanama kontrolünü sonrasında olgular ilgili kliniklerde gözleme alındı. Olgular 1-3 gün arası gözlemde tutuldu (11 olguda 1 gün (%61), 7 olguda 3 gün (%38,8)). Gözlem süresince olgulara; sadece ilk gün SF ile IV hidrasyon (100 cc/saat hızda 1500 cc/gün) ve gereklilik halinde semptomatik tedavi uygulandı.

3.3 Takip ve Değerlendirme:

Tüm olgular mikroküre enjeksiyonunu takip eden 24 saatlik süre içerisinde GATA Nükleer Tıp A.D'da mikroküre dağılımını dolaylı olarak gösteren *bremsstrahlung* taraması, gamma kamera (Dual-head ADAC forte, Philips Healthcare, Hollanda) ile yapıldı. Tarama sonucunda tüm olgularda mikrokürelerin planlanan loblara ulaşp ulaşmadığı, tümör odakları tarafından tutulup tutulmadığı ve ekstrahepatik dağılımın olup olmadığı değerlendirildi.

İşlem sonrası 1.gün, 7.gün, 1.ay ve 3. ayda biyokimyasal testleri yapıldı. Bu testler serum üre, kreatinin, ALT, AST, bilirubin, GGT, ALP, tam kan sayımı ve tümör tipine göre tümör markerlerini kapsamaktaydı.

Görüntüleme metodlarıyla takipte dinamik trifazik kontrastlı BT (arteriyel, portal venöz, geç venöz fazlarda) veya MR incelemeleri kullanıldı. Takip periyotları işlemiden itibaren 3'er aylık aralıklar şeklinde planlandı.

3.3.1 Tümör Yanıt Değerlendirmesi:

Tümör boyutlarının ölçümü 2009 yılında yayınlanan RECIST versiyon 1.1 klavuzuna göre yapıldı (58). Ölçümler retrospektif olarak iş istasyonunda (Extended Brilliance Workspace V 2.0:11, Philips Healthcare, Hollanda) tek bir radyolog tarafından yapıldı. Her lob için çok sayıda lezyon mevcut ise ölçülebilir (>10 mm) en büyük iki lezyonun (hedef lezyon) aksiyel planda en büyük boyutları ölçüldü ve toplamaları alındı. İşlem öncesi kaydedilen ölçümler baseline olarak kabul edildi. Yapılan kontrol ölçümlerinde baseline incelemede kaydedilen hedef lezyonların boyutları aynı prensiple ölçüldü. Yanıt değerlendirme için Tablo 3.4'deki kriterler kullanıldı.

Ayrıca güncel yayınlarda yanıt değerlendirilmesinde daha erken ve daha duyarlı olarak sonuç verdiği bildirilen RECIST kriterleri ile kombine olarak nekroz kriterleri kullanıldı (60-62). Bu kriterlerde boyut kriterine ek olarak tümördeki nekroz oranına göre yine tam yanıt, kısmi yanıt sınıflaması yapıldı. Nekroz kriteri stabil ve progresif hastalık değerlendirilmesinde kullanılmadı. Kısmi yanıt için nekroz oranı >%30, tam yanıt için %100 olarak

Tablo 3.3: RECIST ver.1.1'e göre yanıt değerlendirme kriterleri:

RECIST'e göre Tümör Yanıtlarını değerlendirmede kriterleri	
Komplet Yanıt (KY)	Lezyonların hiç biri izlenmiyor
Parsiyel Yanıt (PY)	Lezyon boyutlarında %30 veya daha fazla küçülme
Stabil Hastalık (SH)	Lezyonlarda %30 dan az küçülme veya %20 den az büyüme
Progresif Hastalık (PH)	Lezyonlarda %20'den fazla büyüme

kullanıldı. Nekroz değerlendirilmesinde dinamik fazlarda 10 HU'den fazla kontrastlanmayan alanlar nekroz olarak kabul edildi. Boyut ve nekroz kriterlerinin uyuşmaması durumunda en iyi olan yanıt, gerçek yanıt olarak kabul edildi.

3.3.2 Komplikasyon ve Yan Etki Değerlendirilmesi:

Komplikasyon ve yan etkilerin değerlendirilmesinde *The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0* (CTCAE) kullanıldı (68). Değerlendirme ilk üç ay için tüm olgulara yapıldı.

3.4 Gruplandırma ve İstatistiksel Analiz:

Olgular öncelikle HSK ve metastazlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her lob ve toplam olgu yanıtı ayrı ayrı değerlendirildi. Tabloları RECIST ve kombine kriterlere göre ayrı ayrı oluşturuldu. Her lob için tümör yanıt oranları en iyi yanıtın alındığı PY ve KY toplam oranı, hastalık kontrol oranları ise en iyi PY, KY, SH toplam yanıt oranları olarak kabul edilerek tablolar oluşturuldu. Olgu bazında yanıt ise her iki lobu tedavi edilenlerde tüm karaciğer yanıtı olarak kabul edildi. Gruplandırılmış verilerin SPSS Windows 16.0 sürümü (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile çapraz tabloları oluşturuldu ve aralarındaki farklılık iki yönlü *Fisher's Exact* testi ile yapıldı. "p" değeri <0,01 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR:

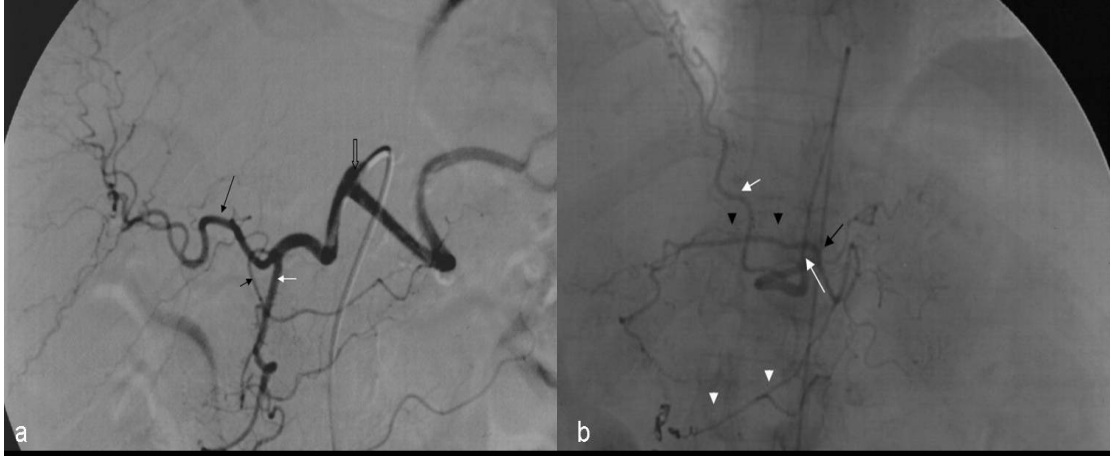
Tedavi uygulanan 18 olgunun 14'ünün (%77,7) vasküler anatomisi Michels tip1 (normal) idi (Şekil 4.1). 4'ünde (%33,3) ise arteriyel varyasyon mevcut idi. Bunların birinde tip 9, üçünde ise tip 2 varyasyon (Şekil 4.2) mevcuttu. Tip 2 varyasyon bulunan olguların ikisine difüz, birine sadece sol lob tedavisi planlandı. Difüz tedavi uygulanacak iki olguya Tc-99m MAA ve Y-90 enjeksiyonları ÇT'dan çıkan sağ HA ve sol GA ile ortak çıkan sol HA ayrı ayrı süperselektif olarak verildi. Bir olgunun ise sadece sol lobu tedavi edileceğinden sadece sol GA ile ortak çıkış gösteren sol HA'e süperselektif olarak uygulandı. Tip 9 varyasyonlu olguda ise AHA çıkışlı aksesuar sol GA koil ile embolize edilerek AHA'den tedavi uygulandı (Şekil 4.3). Tip 1 anatomisi olan olgulardan 10'unda (% 71,4) ekstrahepatik dalları koil (Şekil 4.1) ve 2 olguda da Glubran 2 (GEM S.r.l., Viareggio(LU), İtalya) ile embolize edildi. 10 adet GDA, 8 adet sağ GA, bir olguda sağ (Şekil 4.1d) ve sol HA'den GDA'e giden iki ayrı kollateral arterler ve bir olguda orta HA'den çıkarak GDA'i retrograd olarak dolduran kollateral dal kateterize edilemediğinden orta HA olmak üzere 21 adet dal tıkanı. Orta HA'i oklüde edilen olguda distalde orta HA'in tekrardan dolum gösterdiği izlendi. Sağ GA'lerden 2'sinin çıkış yeri HA DSA'lerde tespit veya kateterize edilememesi nedeniyle sol GA'den retrograd ulaşılarak Glubran 2 ile embolize edildi (Şekil 4.4). Tip 1 anatomisi olan olgulardan 4'ünde (% 28,6) ise herhangi bir oklüzyon işlemi uygulanmadı.

Değerlendirme ve profilaktik embolizasyon işlemi sırasında veya sonrasında komplikasyon veya yan etki ile karşılaşılma. Tüm olgularda Tc-99m MAA taraması sonucunda tümör odaklarının normal parankime göre daha fazla tutulum gösterdiği tespit edildi. Ancak karaciğer metastazlı 4 olguda (1 NET, 2 primeri bilinmeyen karsinom metastazı, 1 over CA metastazı) MAA tutulumu izlenmekteyken bu olguların retrospektif olarak dinamik BT incelemelerinde lezyonların kontrastlanma göstermediği dikkati çekmekteydi. Y-90 enjeksiyonu 9 olguda (%50) difüz tek seansta (4'ü sağ ve sol ayrı ayrı, 5'inde ise hepatika propriadan), 2 olguda (%11,1) sağ ve sol loblara ayrı seanslarda, 4 olguda (%22,2) sadece sağ loba, 3 olguda (%16,6) sadece sol loba yapıldı. Yapılan enjeksiyonlarda aktivite aralıkları 38-57 mCi

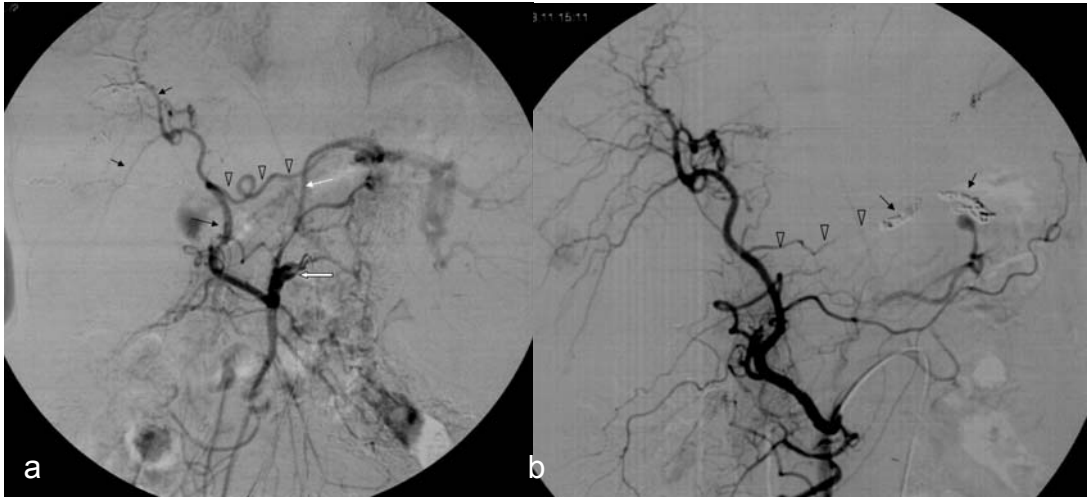
arasında değişmekte (ortalama 46,6 mCi) idi. *Medical Internal Radiation Dosimetry* (MIRD) (39) hesaplamalarına göre; hesaplanan tümör dozu 44,3–455 Gy (ortalama 142 Gy, median 123 Gy), normal parakim dozu 11,2–79 Gy (ortalama 25,4 Gy, median 19 Gy), akciğer dozu 3-9,6 Gy (ortalama 4,75 Gy) olarak hesaplandı



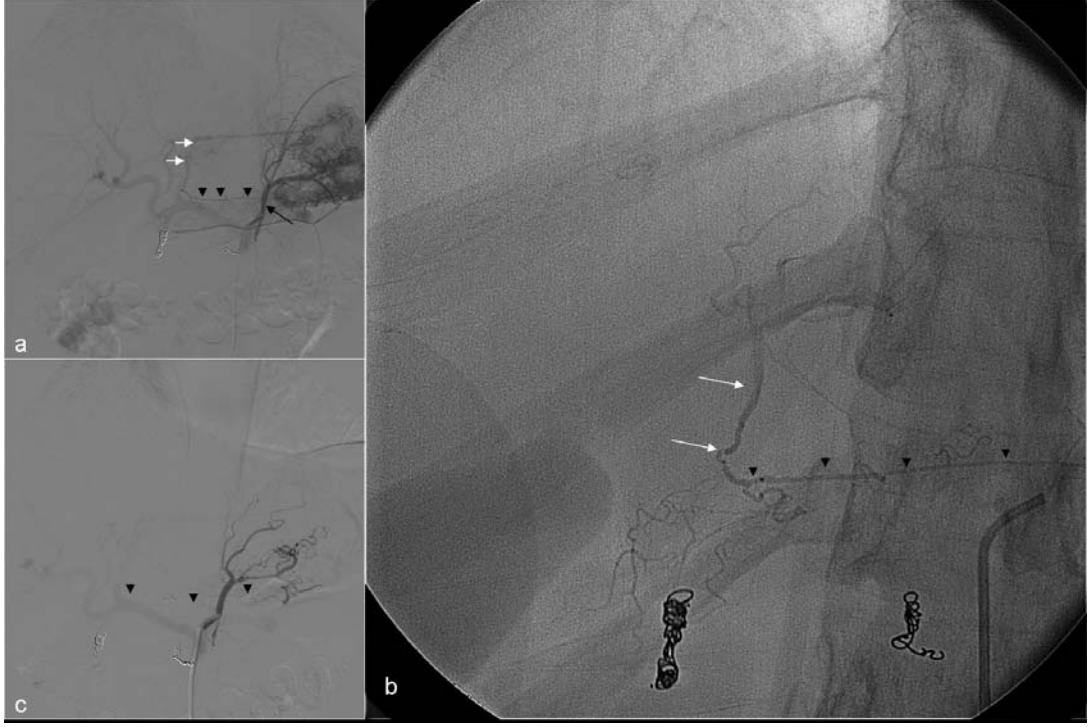
Şekil 4.1: Michels tip 1 anatomisi bulunan olguda AHA enjeksiyonunda: **a)** AHA (siyah uzun ok), GDA (siyah kısa ok), sağ GA (beyaz ok), sağ HA (siyah ok başı), sol HA (siyah ok başı), **b)** GDA embolizasyonu, koiller (ok başları), **c)** embolize GDA (beyaz oklar) ve sağ GA (siyah uzun ok), enjeksiyonla GDA'ı retrograd dolduran kollateralin (ok başları) sağ HA çıkışı (siyah kısa ok) izlenmekte, **d)** bu kollateralin koil embolizasyon (oklar) sonrası dolumu izlenmiyor.



Şekil 4.2: Michels tip 2 varyasyonlu olgu: **a)** ÇT enjeksiyonunda ÇT (boş ok), GDA (beyaz ok), sağ GA (kısa siyah ok), HPA (uzun siyah ok) izleniyor. **b)** gastrohepatik trunkus süperselektif enjeksiyonunda trunkus bifurkasyonu (uzun beyaz ok), sol GA (siyah ok), sol HA (siyah ok başları), sağ-sol GA arkusu (beyaz ok başları), frenik arter (beyaz kısa ok) izleniyor.



Şekil 4.3: Michels tip 9 varyasyonu olan olgunun SMA enjeksiyonunda: **a)** embolizasyon öncesi anatomi, SMA (beyaz kalın ok), AHA (siyah uzun ok), aksesuar sol GA (ok başları), sağ ve sol HA'ler (siyah kısa oklar), sol GA (beyaz ince ok). **b)** aksesuar sol GA koil embolizasyon sonrası: koiller (siyah oklar) ve dolum göstermeyen aksesuar GA (ok başları) izleniyor.



Şekil 4.4: Sağ gastrik arteri HA enjeksiyonlarında ayırt edilemeyen olgunun sol GA selektif (a) ve arkusu süperselektif (b) kateterize edilerek alınan görüntülerde sol GA (siyah ok), sağ-sol GA arası arkus (ok başları) ve sol hepatik arterdeki dolum (şekil a'da HA'e reflü nedeniyle dolum izleniyor), c) arkus boyunca mikrokater ile gidilerek sağ GA'in yapılan GLUBRAN2 enjeksiyonu sonrası oklüde olduğu izleniyor.

Y-90 enjeksiyonundan sonraki ilk 24 saat içinde 6 olguda (%33,3) CTC AE ver.3.0 yan etki değerlendirme kriterlerine göre grade 2'yi geçmeyen ağrı, bulantı izlendi. Bulantı bu olgularda 24 saat içinde geçerken ağrı 2 olguda 3 güne kadar uzadı (ortalama 2 gün). Bu olguların 5'inde (%83,3) süperselektif HA enjeksiyonları ile biri (%16,7) ise hepatika propria (HPA)'den enjeksiyonlar yapılmıştı. Olguların birinde (% 5,5) grade 2 kolesistit saptandı. Bir haftalık semptomatik tedavi sonucunda olgu asemptomatik hale gelerek cerrahi müdahale gerektirmedi. Olguların birinde (%5,5) tedaviden sonraki 2. ayda grade 3 gastrik ülser saptandı. Medikal tedavi ile şikayetleri hafifleyen olgunun gastroskopi esnasında alınan mukozal biyopsi materyallerinin histopatolojik değerlendirilmesinde mikroküre görünümüleri izlenmedi. Yine bir olguda (%5,5) işlem sonrası 48 saat süren grade 1, antipiretiklere cevap veren ateş izlendi. Hiçbir olguda RBKH bulguları izlenmedi.

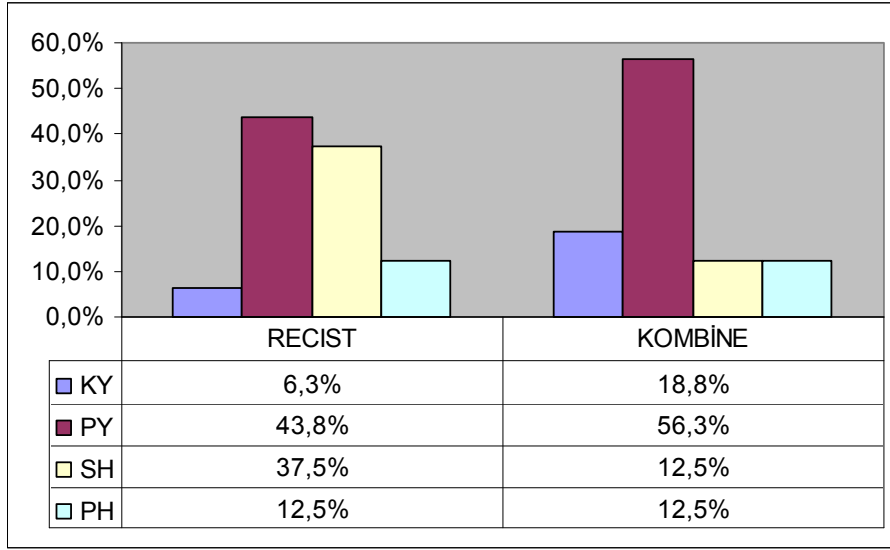
Olguların hiç birinde bilirubin toksisitesi izlenmedi. Sadece bir olguda toplam bilirubin değeri 0,5 mg/dl'den 1,1 mg/dl'ye birinci haftada hafif yükseliş gösterdi. Ancak birinci ay takibinde tekrar eski değerlerine yaklaştı. ALT ve AST değerlerinde 6 olguda (%33,3) birinci haftada hafif artışlar izlenmekle birlikte referans değer 2 katına çıkan yükselme izlenmedi. Sadece bir olguda 3. ay takibinde değerlerin 5 kattan fazla arttığı izlendi. Fakat bu dönemde kemoterapi alan ve aynı zamanda trombosit sayısı 50.000'den düşük olan olguda görüntüleme tekniklerinde RBKH bulgularının izlenmemesi ve takip değerlerinde azalma nedeniyle yükselmenin nedeni olarak kemoterapiye sekonder toksisiteyi düşündürdü. İşlemden sonra 2 olgunun birinde üst limitin 2 katına diğerinde ise %20'si kadar serum amilaz artışı izlendi. Hafif artış olan olgunun klinik bulgusunun olmaması nedeniyle sadece takip edildi. İki kat artış gösteren olguda aynı zamanda kolesistit bulguları da bulunmakta olup sadece medikal tedavi ile takip edildi. Kolesistit bulguları gerileyen olguda, takip BT'lerinde pankreatit veya komplikasyonlarına ait bulgu izlenmezken 3. ayda safra kesesi duvarında hafif kalınlaşma, kesede kontraksiyon ve duvarlarında birkaç odakta kalsifikasyon 6. ay takibinden itibaren izlenmeye başladı. Bu bulgular 12. ay takibinde de izlenmekteydi. HSK'lı olgulardan sadece birinde işlem öncesi AFP değeri 400 ng/ml'den yüksek olup 1. ay takibinde 42 ng/ml değerlerine kadar düşüş gösterdi. Olgunun 6. ay takibinde 155 ng/ml, 12. ay takibinde 362 ng/ml düzeylerine kadar yükseldi. Bu süre içerisinde olgunun 12. ay takip MRG'lerinde yeni lezyonların ortaya çıkması progresyon olarak değerlendirildi. Kolon adenokarsinomu metastazı nedeniyle tedavi edilen iki olguda da CEA değerleri işlem öncesi yüksek olarak değerlendirildi (120 ve 259 ng/ml) ancak olgulardan birinin takip döneminden önce kaybedilmesi, diğerinde takip döneminde peritoneal yaygın hastalığı olması nedeniyle değerlendirme yapılamadı. Tiroid medüller CA metastazı nedeniyle tedavi uygulanan olgunun işlem öncesi kalsitonin değeri 428 pg/ml, 1. ay takibinde 52 pg/ml, 3. ayda 37,9 pg/dl olarak ölçüldü. Ancak 9. ay takibinde 1304 pg/dl değerlerine yükseldi. Aynı dönemde olgunun BT incelemelerinde karaciğerdeki 3. ay yanıtı korunurken boyun bölgesi birkaç odakda nüksü

düşündürecek yumuşak doku görünüşleri tespit edildi. Bu nedenle değerlerdeki yükseliş lokal nükse bağlandı.

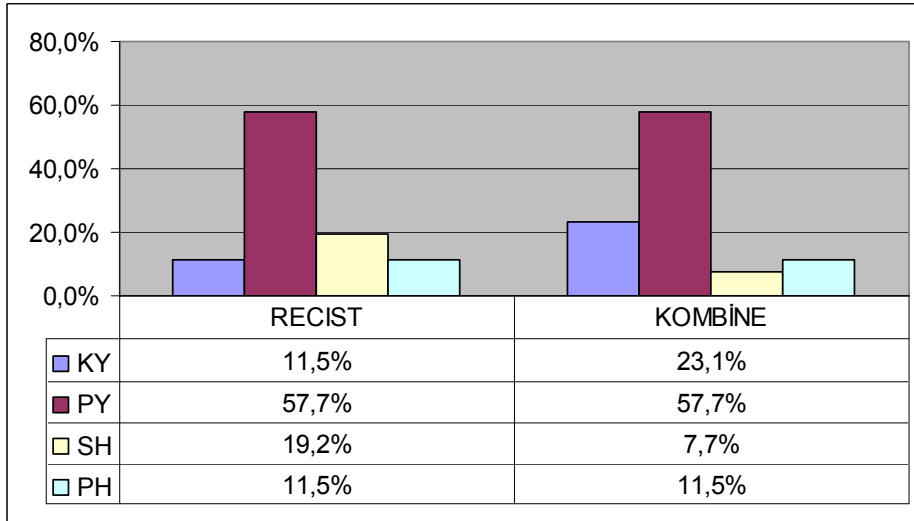
İşlem sonrası 1 olgu diğer sistemlere metastatik yayılım sonucu 3. ayda kaybedilmesi, 1 olguya da ulaşılamaması nedeniyle toplam 2 olgu tümör yanıt değerlendirmelerine dahil edilemedi. Geriye kalan 16 olgu Nisan 2008 ile Temmuz 2009 arasında 1 ile 12 ay arası takip edildiler (ortalama 5,7, median 4,5 ay). Takip edilen olguların yaşları 27-73 yaşları arasında (ortalama 53,7) olup %56,2'si kadın, %43,8'i erkekti (K:E=9:7). Olguların 5'i HSK (%31,3), 11'i metastatik karaciğer tümörüydü (%68,7). Ayrıntılı tümör tipleri Tablo 3.5'de özetlenmiştir. Takiplerde toplam 26 lob değerlendirildi. Olguların takip görüntülemelerinde dikkat çeken bulgular; 3 olguda (tiroid medüller karsinom metastazı (n=1), HSK (n=2)) tümör cevabının yanında periferik, ince, halkasal *washout* göstermeyen kontrastlanma, 5 olguda safra kesesi duvarında kalınlaşma, hafif kontrastlanma ve kontrakte görünüm ve hafif perihepatik mayi şeklindeydi. Safra kesesi değişikliği gözlemlenen olgularda birinde akut radyasyon kolesistiti tanısı konulmuş olup bu olgunun ilerleyen takiplerinde kese duvarında birkaç adet fokal kalsifikasyon odağı saptandı. Ayrıca 3 olguda 3. ay takip BT görüntülerinde tüm karaciğer parankim dansitesinde heterojenite, iki olguda da dansitede azalma dikkati çekti. Ancak bu olguların hiç birinde karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklik ve RBKH bulguları saptanmadı.

Olguların tümör yanıtı değerlendirilmelerinde RECIST'e göre lob bazında tümör yanıt oranları %11,5 (n=3) komplet yanıt (KY), %57,7 (n=15) parsiyel yanıt (PY), %19,2 (n=5) stabil hastalık (SH), %11,5 (n=3) progresif hastalık (PH); olgu bazında yanıt oranları ise %6,3 (n=1) KY, %43,8 (n=7) PY, %37,5 (n=6) SH, %12,5 (n=2) PH olarak değerlendirildi. RECIST ile kombine nekroz kriterlerine göre lob bazında %23,1 (n=6) KY, %57,7 (n=15) PY, %7,7 (n=2) SH, %11,5 (n=3) PH; olgu bazında %18,8 (n=3) KY, %56,3 (n=9) PY, %12,5 (n=2) SH, %12,5 (n=2) PH olarak değerlendirildi. Sonuçlar ile ilgili grafikler Şekil 4.5 ve 4.6'da özetlenmiştir. Lob bazında hastalık kontrol oranları (KY+PY+SH) ve tümör yanıt oranları (KY+PY) sırasıyla RECIST'e

göre %88,4 ve %69,2; kombine kriterlerde (RECIST+nekroz) %88,4 ve



Şekil 4.5: Olgu bazında tümör yanıtlarının RECIST ve RECIST ile kombine nekroz kriterlerine göre oranları



Şekil 4.6: Lob bazında tümör yanıtlarının RECIST ve RECIST ile kombine nekroz kriterlerine göre oranları

%80,7 şeklindeydi. Olgu bazında hastalık kontrol oranları ve tümör yanıt oranları sırasıyla RECIST'e göre %87,5 ve %50,1; kombine kriterlere göre %87,5 ve %75,1 olarak bulundu. Tümör gruplarına göre yanıtlar ve oranları Tablo 4.1, 4.2' da özetlenmiştir. HSK'lar "A" grubunda, metastazlar "B" grubunda değerlendirilmiştir. HSK ve metastaz gruplarına göre tümör yanıt oranları ve hastalık kontrol oranları Tablo 4.3'deki gibi hesaplanmıştır.

Tablo 4.1: RECIST kriterleri ve RECIST ile kombine nekroz kriterlerine göre gruplarının tümör yanıtları (KY:Komplet yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH:Stabil hastalık, PH:Progresif hastalık, NET: Nöroendokrin tümör, HSK: Hepatosellüler karsinoma):

OLGU NO	TÜMÖR GRUBU	RECIST KRİTERLERİNE GÖRE			RECIST VE NEKROZ KOMBİNE KRİTERLERİ			TÜMÖR
		SAĞ	SOL	OLGU	SAĞ	SOL	OLGU	
1	A	PY	PY	PY	PY	PY	PY	HSK (OKUDA1)
2	A	PY	-	PY	PY	-	PY	HSK (OKUDA1)
3	A	PY	PY	PY	PY	PY	PY	HSK (OKUDA2)
4	A	PY	PY	PY	PY	PY	PY	HSK (OKUDA2)
5	A	-	SH	SH	-	PY	PY	HSK (OKUDA2)
6	B	PY	PH	PH	PY	PH	PH	NET(bronş karsinoid)
7	B	KY	KY	KY	KY	KY	KY	NET(bronş karsinoid)
8	B	SH	PY	SH	PY	KY	PY	NET(primeri bilinmiyor)
9	B	SH	-	SH	PY	-	PY	PRİMERİ BİLİNİYOR
10	B	PY	KY	PY	KY	KY	KY	NET(medüller karsinom)
11	B	SH	-	SH	SH	-	SH	MELANOM
12	B	-	PY	PY	-	PY	PY	OVER CA
13	B	SH	PY	SH	SH	PY	SH	PRİMERİ BİLİNİYOR
14	B	PY	PY	PY	PY	PY	PY	KOLON CA
15	B	PH	PH	PH	PH	PH	PH	NET(mide karsinoid)
16	B	SH	-	SH	KY	-	KY	PRİMERİ BİLİNİYOR

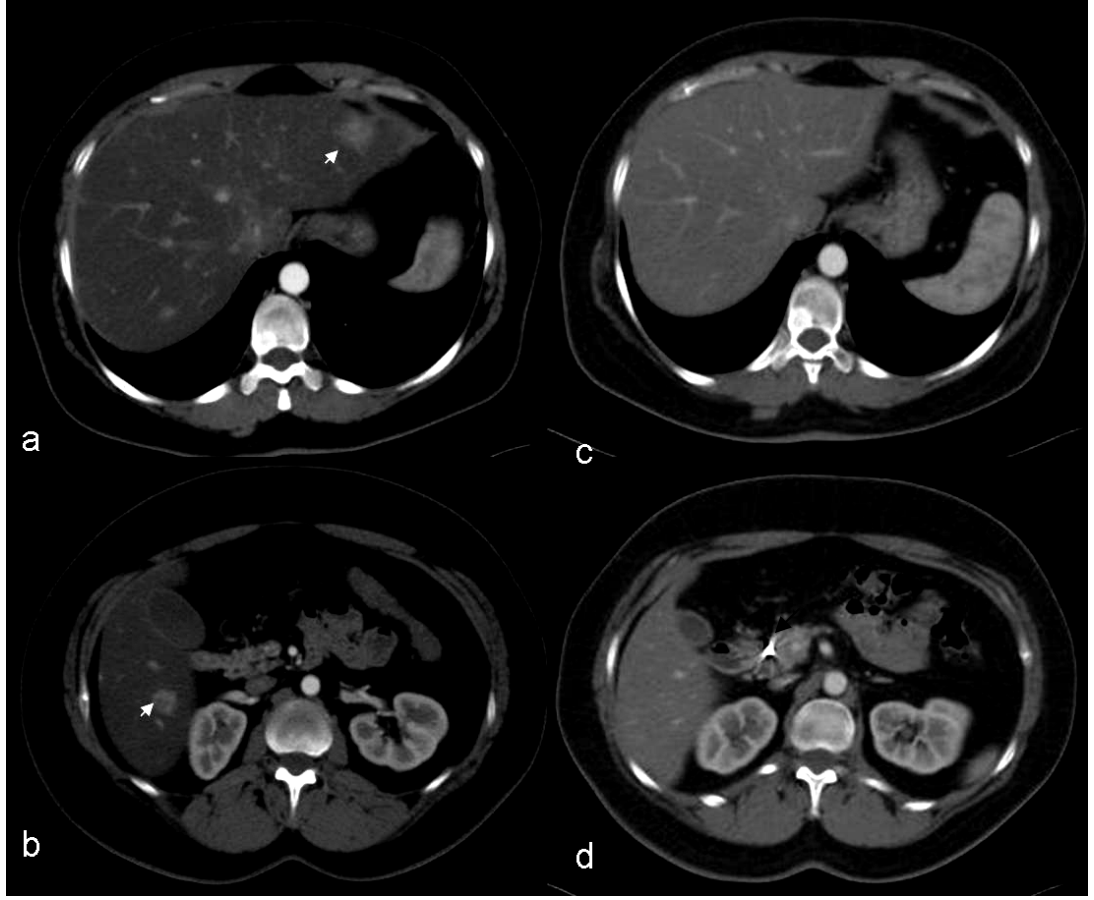
Tablo 4.2: HSK ve metastatik karaciğer tümörlerinde RECIST ve kombine kriterlere göre tümör yanıt oranları:

	LOB BAZINDA		OLGU BAZINDA		LOB BAZINDA		OLGU BAZINDA	
A	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE
KY	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
PY	7	8	4	5	87,5%	100,0%	80,0%	100,0%
SH	1	0	1	0	12,5%	0,0%	20,0%	0,0%
PH	0	0	0	0	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
B								
KY	3	6	1	3	16,7%	33,3%	9,1%	27,3%
PY	7	7	4	4	38,9%	38,9%	36,4%	36,4%
SH	5	3	4	2	27,8%	16,7%	36,4%	18,2%
PH	3	3	2	2	16,7%	16,7%	18,2%	18,2%

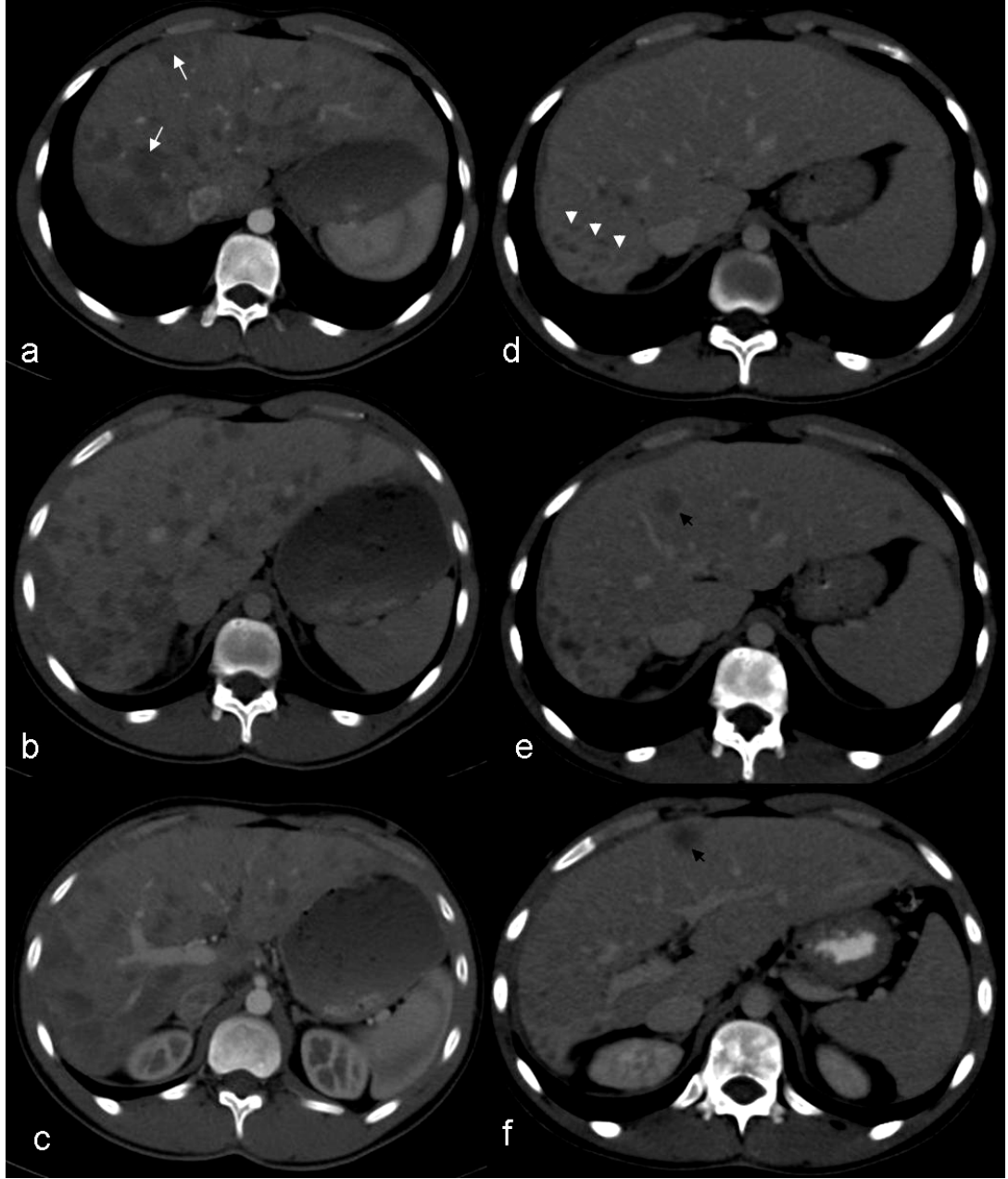
Tablo 4.3: HSK ve metastazlarda tümör yanıt ve hastalık kontrol oranları:

	TÜMÖR YANITI ORANLARI				HASTALIK KONTROL ORANLARI			
	LOB BAZINDA		OLGU BAZINDA		LOB BAZINDA		OLGU BAZINDA	
	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE	RECIST	KOMBİNE
A	87,5%	100,0%	80,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
B	55,6%	72,2%	45,5%	63,6%	83,3%	88,9%	81,8%	81,8%

4.1 Olguların Tümör Yanıt Örnekleri:



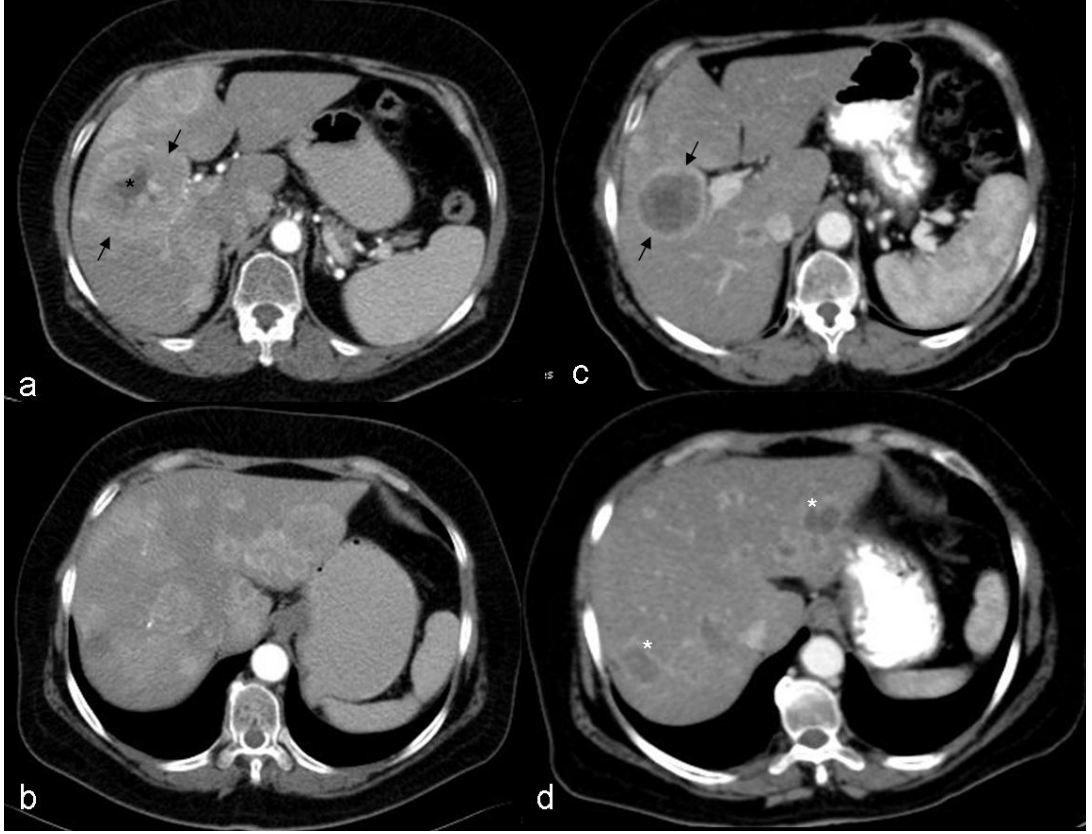
Olgu 1: 38 yaşında, bronşial NET tanılı ve yaygın karaciğer metastazları olan kadın olgunun, işlem öncesi (a,b) ve işlemden 12 ay sonra arteriyel faz aksiyel abdomen BT kesitlerinde; işlem öncesi (a,b) izlenen metastatik lezyonlar (beyaz oklar), takip görüntülerde (c,d) izlenmiyor. Olgu komplet yanıt olarak değerlendirildi. İşlem sonrası görüntüde (d) gastroduodenal arterdeki koil materyaline ait metalik arterfakt (siyah ok).



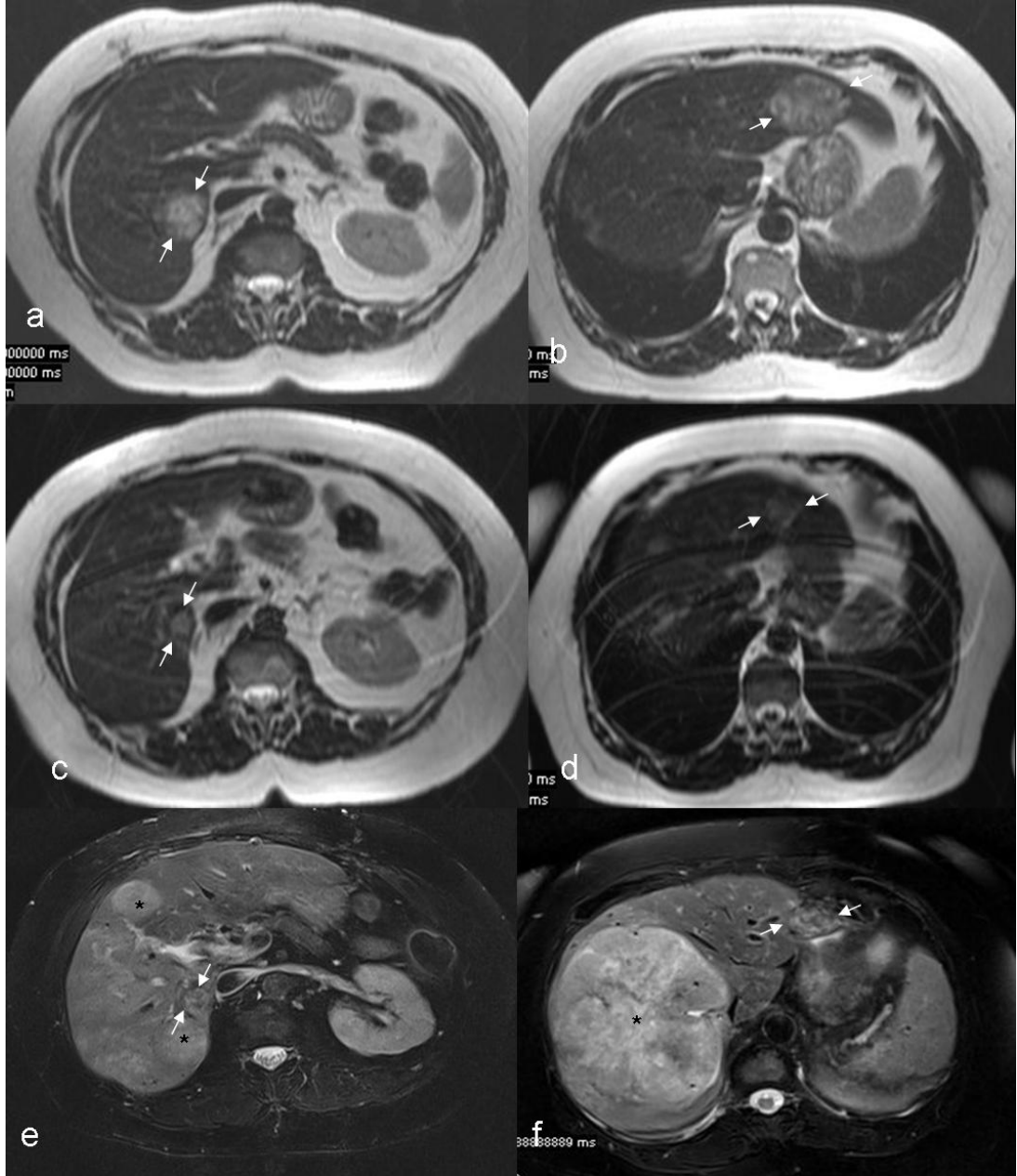
Olgu 2: 27 yaşında, bronşial NET tanılı ve yaygın karaciğer metastazları olan erkek olgunun, işlem öncesi (a,b,c) ve işlemden 3 ay sonraki takip (d,e,f) arteriyel (a,c) ve portal venöz faz (b,d,e,f) abdomen BT kesitlerinde. işlem öncesi (a,b,c) kontrastlanmayan çok sayıda, yer yer birleşme eğiliminde metastatik lezyonlar izlenirken, işlem sonrası takip görüntülerde (d) lezyonlarda belirgin küçülme ve komşu parankimde hacim kaybı ile hafif dansite artışı (ok başları) izlenmektedir. Takip görüntülerde (d,e) bu bulgulara ek olarak sol lob segment 4'de yeni ortaya çıkan iki adet lezyon (siyah oklar) izlenmesi nedeniyle olgu progresyon olarak kabul edildi.



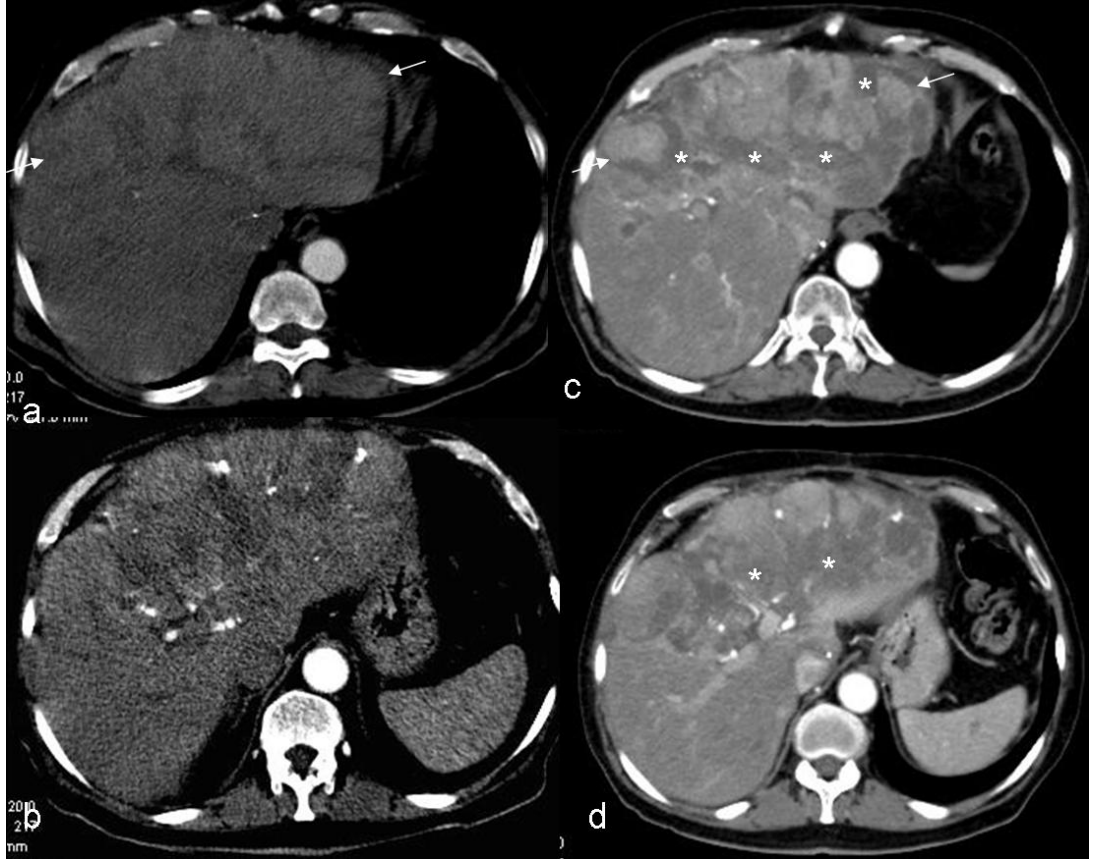
Olgu 3: 43 yaşında, tiroid medüller karsinomu tanılı ve karaciğer metastazları olan erkek olgunun arteriyel (a,b) ve geç venöz faz (c,d) aksiyel abdomen BT kesitlerinde işlem öncesi (a) segment 8'de izlenen arteriyel fazda difüz kontrast tutan lezyonun (ok başları arası) işlemden sonraki 12. aydaki takip görüntülerinde (b,c) çoğunlukla nekrotik ve boyutlarının azalmış olduğu ancak periferik, ince halkasal kontrastlandığı (b) ve periferik kontrastlanmanın geç fazlarda da (c) devam ettiği izleniyor. Olgu parsiyel yanıt olarak değerlendirildi. İşlem sonrası kolesistit gelişen olgunun 12. ay takip görüntüsünde (d), safra kesesi duvarında kalsifikasyon izlenmektedir (ok başı).



Olgu 4: 54 yaşında yaygın, çok odaklı hepatosellüler karsinomlu kadın olgunun arteriyel faz aksiyel abdomen BT kesitlerinde işlem öncesi (a,b) izlenen yaygın büyük boyutlu, bazılarının santrali hafif nekrotik (siyah yıldız) olan ve belirgin kontrast tutulumu gösteren çok sayıda lezyon dikkati çekmektedir. İşlem sonrası 3. aydaki takip görüntülerinde lezyonların tamamının boyutlarında azalma (c,d) ve çoğunluğunda (d) kontrast tutulumunda azalma ile ince, periferik, halkasal kontrastlanma (beyaz yıldızlar) izlenmektedir. Olgu parsiyel yanıt olarak değerlendirildi.



Olgu 5: 63 yaşında çok odaklı, yaygın HSK'lı kadın olgunun aksiyel T2 ağırlıklı abdomen MR kesitlerinde işlem öncesi görüntülerdeki (a,b) lezyonların (oklar arası) 6. ay takip görüntülerinde (c,d) boyutlarında azalma gösterdiği (oklar arası) izleniyor (parsiyel yanıt). Ancak olgunun 12. ay takibinde (e,f) takip edilen lezyonlarda boyut artışı izlenmezken (oklar arası), yeni üç adet lezyon (siyah yıldızlar) tespit edildi (progresif hastalık). (a, b, c, d) TSE T2 ağırlıklı, TR: 4000 ms, TE: 160 ms; (e, f) TSE T2 ağırlıklı, TR: 3913 ms, TE: 100 ms.



Olgu 6: 60 yaşındaki HSK nedeniyle karaciğer transplantasyonu uygulanan nüks HSK'lı erkek olgunun aksiyel, arteriyel faz abdomen BT kesitlerinde işlem öncesi görüntülerde (a,b) izlenen büyük boyutlu kitle lezyonun (oklar arası) işlemden sonraki 2. ay takip görüntülerinde (c,d) minimal küçülme, lezyonda kontrastlanmayan kesimlerde (yıldızlar) artış izleniyor. Olgu RECIST'e göre stabil hastalık olarak değerlendirilirken, kombine kriterlere göre parsiyel yanıt olarak kabul edildi.

5. TARTIŞMA:

Her ne kadar karaciğer tümörlerinde Y-90 tedavisi 1960'lı yıllarda tanımlanmış olsa da klinik kullanım ve bir tedavi alternatifi olduğu özellikle son dönemlerde önem kazanmıştır. Resin Y-90 ile insan üzerinde yapılmış ilk çalışmalar 1970'lerin sonlarında bildirilmiştir (10). Zaman içinde daha küçük damarlara ulaşmayı sağlayan kateter ve görüntüleme tekniklerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte Y-90 mikroküre tedavisinde güvenlik ve etkinlik belirgin şekilde artmıştır. Son 10 yıl içerisinde çok sayıda geniş cohort serileri, randomize çalışmalarda, Y-90 tedavisi ile kombine tedavi sonuçları yayınlanmış olup tedavinin primer ve metastatik tümörlerde (özellikle kolorektal maligniteler) bu tedavinin etkin ve güvenli bir alternatif olduğu gösterilmiştir (7,8,10-18). Y-90'ın yeni uygulamalarında lobar veya segmental enjeksiyonlar ile fonksiyonel karaciğer rezervi korunarak tümörün küçültülerek olgunun RF ablasyon, rezeksiyon ve transplantasyona uygun hale getirilmesi amaçlanmaktadır (70).

Yaptığımız çalışmada Y-90 resin mikroküre tedavisinin tüm basamaklarını, karşılaşılan sorunları, hasta yönetimini tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde günümüzde birçok tedavi alternatifi bulunmakla birlikte tedavilere uygun hastaları seçmek çoğu zaman sorun oluşturmaktadır. Seçilecek olguların çoğunlukla altta yatan hastalıkları (kronik karaciğer hastalığı, siroz, vb), eşlik eden kronik hastalıkları (kronik böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı) olması, çok çeşitli tümör yükü ve yayılımı olması, bu faktörlerin her olguda ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirmektedir. HSK'ların çoğunlukla siroz veya kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmesi, tedavi edilecek fonksiyonel karaciğerin yetersizliğine neden olmaktadır. Radyoterapi temelli bir tedavi olan Y-90 mikroküre tedavisi hepatotoksik etkisiyle uygun dozlarda ve uygun hasta seçimi ile uygulanmazsa sonuçları ölümcül olabilmektedir. Ancak günümüzde karaciğer rezervini ve fonksiyonlarını değerlendirmede kesin bir tanı testi mevcut değildir. Ancak yapılan birçok çalışma sonucunda, dolaylı olarak değerlendirmede birçok parametre ortaya sürülmüştür. Bunlardan HSK'lı olgularda prognozunu etkileyen en önemli parametre olarak serum

bilirubin değerleri olarak bildirilmiştir (24). Bunun için çeşitli değerler bildirilse de bizim de çalışmamızda kullandığımız 2 mg/dl üst limiti güvenli olarak değerlendirilmiştir (39). Bunun yanında yeterli karaciğer fonksiyonunu dūřündüren diğer önemli parametreler albumin, PTZ ve abdomende serbest mayi değerlendirilmesi olarak bildirilmektedir (24,39,74). Çalışmamızda hasta seçiminde kullandığımız bu kriterle seçtiğimiz olgularda anlamlı bir karaciğer toksisitesinin gözlenmemesi bu parametrelerin güvenli olduğunu dūřündürmektedir. HSK'lı olgularda diğer önemli ancak tartışmalı bir konu da portal ven trombozu (PVT) varlığında tedavi uygulamasıdır. Özellikle cam mikrokürelerle yapılan çalışmalarda PVT'lu olgularda toksisite ve yanıt değerleri diğerlerine göre anlamlı bir farklılık göstermediği belirtilmiştir (53,71). Ancak resin mikroküreler gibi embolik potansiyeli daha yüksek ajanların güvenilirliği ile ilgi çalışma olmamakla birlikte SIR-Spheres® prospektüsünde PVT'lu olgularda kullanımının kontrendike olduğu belirtilmektedir (76). Metastatik hastalıklarda genellikle çok büyük tümör yükü olmadığı sürece genelde karaciğer fonksiyonları korunmuştur. Bu olgularda hasta seçiminde asıl kriter ve toksisiteyi belirleyen faktörün olgunun fiziksel performansı olduğu belirtilmektedir (24,72-73). Bunun için oluşturulmuş birbirini karşılayan iki skollama sistemi kullanılmaktadır (ECOG ve Karnofsky) (5,24,39). Bu kriterleri tam olarak karşılayamayan olgularda karar olgunun klinik durumuna göre verilebilmektedir (24). Bazı olgularda amaç tümörün kontrolünden ziyade büyük boyutlu kitlenin yaptığı semptomları gidermeye yönelik palyasyon da olabilmektedir. Tedaviye alınan tüm metastatik olguların mevcut kemoterapi rejimlerine kontrendikasyon olmadığı sürece tamamlamaları önemlidir. Ancak 5-FU, capecitabin, gemcitabin, irinotecan, oxaliplatin gibi radyosensitize edici ajanların kullanılması radyasyona bağlı toksisiteyi arttırılabileceğinden Y-90 tedavisinden 2-3 hafta önce ve sonra kesilmesi önerilmektedir (39,75). Biz de yaptığımız çalışmada kemoterapi alan ve bu ajanları kullanan olgularda tedavi önce ve sonrası en az iki haftalık bir süre geçmesine göre tedavimizi planladık. Ayrıca son dönemde kullanımı artan büyüme faktörü inhibitörlerinin (*cetuximab* ve *bevacizumab*) tümör vaskülarizasyonunu bozarak intraarteriyel tedavilerde mikroküre dağılımı bozabileceği ve tedavi etkinliğini azaltılabileceği belirtilmektedir (24).

Ancak yakın zamanda Murthy ve ark. (75).yaptıkları 9 olguluk bir cohort çalışmada bu tedavileri alanlarda tümör yanıtının değişmediğini bildirilmekle birlikte çalışmanın az olguda ve kısa dönem sonuçları ile yapılması nedeniyle bu konunun açıklığa kavuşması için daha geniş serilerin yanısıra kontrollü ve uzun süreli çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Hepatik arter varyasyonlarının çokluğu ve tümörlerin arteriyovenöz şantlar gösterebilmesi nedeniyle Y-90 mikroküre tedavisi uygulanacak tüm olguların işlem öncesi mezenterik ve çölyak anjiyografi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirmenin ayrı seanslarda uygulanacak her tedavi öncesi tekrarlanması, yeni oluşacak kollaterallerin tespiti açısından önem arz etmektedir (24). Tedavi öncesi DSA değerlendirmesi; vasküler dağılımın yanısıra akım dinamiklerinin de değerlendirilmesinde ve buna göre verilecek mikrokürelerin dağılımını değerlendirme açısından önemlidir. Bizim olgu grubumuzda da difüz tedavi uygulanması gereken 3 olgu deplase sol HA varyasyonu nedeniyle sağ ve sol loblar ayrı ayrı kateterize edilerek tedavi uygulanabildi. Bir olguda ise deplase ana hepatik arter nedeniyle tedavi SMA kateterizasyonu ve süperselektif HA enjeksiyonu ile yapıldı. Tartışma konusu olan diğer bir prosedür de Y-90 mikroküre tedavisi öncesi yapılan profilaktik embolizasyonlardır. Birçok çalışmada hem fikir olunan nokta, akım yönünde bulunan GDA ve sağ GA gibi büyük arteriyel yapıların mutlaka embolize edilmesi yönündedir (5,24,39,54,67). Bazı çalışmalar ise süperselektif enjeksiyon yapılması durumunda dahi resin mikrokürerler gibi embolik potansiyelli maddelerle yapılan tedavilerde tümör yatağının doyumuna ulaşmasıyla verilen maddenin reflü ile geride yer alan GDA'ye kaçak yapabileceğini bu nedenle GDA'in embolizasyonun gerektiğini bildirmektedir (24). Uyguladığımız tedavilerde HPA'dan tedavi uygulanacak bir olguda GDA'dan HA doğru yüksek akım olması, bir olguda sağ-sol HA süperselektif tedavi ve hiperdinamik tümör akımı, olguda da süperselektif sağ HA enjeksiyonu nedeniyle GDA embolizasyonu yapılmadı ve bu üç olguda her hangi bir gastrointestinal (GİS) yan etki saptanmadı. Ancak deplase AHA varyasyonu bulunan olguda süperselektif HA enjeksiyonu yapılması ve işlem sırasında reflü, stagnasyon izlenmemesine rağmen grade 3 mide ülseri gelişmesi ilk planda fark edilmeyen kollateral arterleri veya gözlemlenemeyen

mikroküre reflüsünü düşündürmüştür. Ancak olgunun mide mukozasından alınan örneklerin histopatolojik değerlendirmesinde mikrokürelerin izlenmemesi ve olgunun aynı zamanda siroz ve özafagus varislerinin bulunması, mide patolojilerinin olgunun altta yatan primer hastalığına da bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Tedavi öncesi değerlendirme anjiyografisi sonunda tedavi planlanan bölgeden Tc-99m MAA enjekte edilmesi ve sonrasında alınacak planar ve SPECT görüntüler daha önce yapılmış tüm çalışmalarda bahsi geçen ortak bir noktadır. Özellikle HSK'larda gelişen arteriyovenöz şantlar sonucunda intraarteriyel verilen mikroküreler kapiller yatağa gelmeden akciğere şant yapabilmekte ve radyasyon pnömonitisine neden olabilmektedir. Partikül boyutları, dağılım paternleri Y-90 mikroküre boyutlarına benzer olan Tc-99m MAA partikülerinin enjeksiyonu sonrasında alınan görüntüler ile akciğere olan şant oranı hesaplanabilmektedir. Bazı yayınlarda gamma kameralarla alınan planar görüntüler ile SPECT görüntüler arasında akciğer şant oranını hesaplamada anlamlı bir farklılık olmadığı, daha hızlı sonuç vermesi nedeniyle olgunun işlemden sonra bekleme süresini kısalttığı ve serbest Tc-99m'in oluşmasını azaltarak yanlış pozitif sonuçları engellediği belirtilmektedir (24). Ancak SPECT görüntülerin sağladığı multiplanar ve daha hassas görüntüler ekstrahepatik dağılımı değerlendirmede daha fazla katkı sağlamaktadır (24, 39). Metastatik olgularda ise genellikle büyük oranda karaciğer tutulumu olmadığı sürece anlamlı bir şant oluşmadığı belirtilmektedir (5,24,39). Tc-99m MAA inceleme, şant oranı hesaplamasının yanında ekstrahepatik GİS dağılımı değerlendirmede de önemli sonuçlar vermektedir (24,39). Ancak her ne kadar partikül boyutları ve dağılım paternleri Y-90 mikrokürelere benzese de sonuçların ayrıntılı bir anjiyografik inceleme ve BT ile birlikte değerlendirilmesi yanlış negatif ve pozitif sonuçları engelleyecektir (24). Tedavi planlaması sırasında uyguladığımız Tc-99m MAA sonrası alınan görüntülerde bir olguda mide, bir olgu da pankreas bölgesinde MAA tutulumu izlendi. Bu olguların anjiyografi görüntülerinin tekrar değerlendirilmesi ile mide tutulumu olan olguda küçük aksesuar gastrik dal, pankreas tutulumu olan olguda ise retrograd olarak GDA'yı dolduran kollateral dalların ilk değerlendirilmede gözden kaçtığı belirlendi. İki olgunun

da DSA'leri tekrarlanarak şüpheli arterler koiller ile embolize edildi, alınan kontrol Tc-99m MAA görüntülemelerinde tutulumların izlenmediği görüldü. Ayrıca ekstra hepatik tutulumun izlenmediği olguların büyük bir çoğunluğunda (%94,4) anlamlı GİS komplikasyonu gelişmemesi de Tc-99m MAA değerlendirmesinin güvenilir olduğunu düşündürmektedir (bir olguda tutulum olmadığı halde gastrik ülserler saptandı). Çalışmamızda yer alan tüm olgularda hesaplanan şant oranları <%10 olmakla birlikte tedaviye 3. ayda parsiyel yanıt veren ve 6. ay takiplerinde yanıtı koruyan HSK'lı bir olgunun 12. ay takibinde sağ lobda büyük boyutlarda yeni lezyonlar saptandı. İkinci doz planlaması yapılan olgunun yapılan Tc-99m MAA görüntülemesinde ilk işlemde %5 olan şant oranının yeni incelemede %25 olması nedeniyle 2. doz tedavisi yapılamadı. Bu sonucun önceki çalışmalarda (24) belirtilen her tedavi öncesi özellikle HSK'lı olgularda Tc-99m MAA incelemesinin tekrarlanmasının önemini gösterdiğini düşünmekteyiz.

Tedavinin temelinde tümör dokusunun parankime göre daha fazla arteriyel kan akımı alması prensibi bulunmakla birlikte 4 olgunun BT ve DSA incelemelerinde tümörler hipovasküler olarak izlenmekteydi. Ancak bu olguların Tc-99m MAA görüntülerinde normal parankime göre daha fazla tutulum göstermesi nedeniyle tedaviye uygun olarak kabul edildiler. Daha önceki yayınlarda da metastatik tümörlerde kontrastlı görüntüleme metodlarına göre tümörlerin vaskülaritesinin değerlendirilmesinin yeterli olmadığı, MAA incelemenin bu konuda daha güvenilir olduğu belirtilmektedir (5,39,75).

Y-90 Resin mikroküre uygulamalarında olgularımızda enjeksiyonlar her iki lob tutulumu olan 11 olguda HPA'den tek seferde (difüz) (n=5), sağ ve sol HA ayrı ayrı tek seansta (n=4) veya iki ayrı seansta (n=2) (lobar) olarak yapıldı. Tek lob tutulumu olan 7 olguda ise uygulama sadece bu loblara yönelik lobar olarak uygulandı. Uygulanan tüm yöntemler teknik açıdan uygulanabilir düzeyde idi. Difüz uygulama teknik olarak daha kolay olmakla birlikte anjiyografik olarak gözlenemeyen GİS kollateralleri açısından risk teşkil ettiği çeşitli yayınlarda belirtilmektedir (55,75). Ortaya çıkan majör komplikasyonların (gastrik ülser ve kolesistit) bu gruptaki olgularda saptanması bu yaklaşımın daha riskli olduğunu düşündürmektedir.

Uygulamasını tek seansta loblara ayrı ayrı yaptığımız 4 olguda majör komplikasyon gelişmezken bu gruptaki 3 olguda ve sadece tek lobu tedavi edilen 2 olguda işlem sonrası grade 2 ağrı ve bulantı ile seyreden postembolik sendrom gözlenmesi, buna karşın difüz tedavi edilenlerden sadece birinde bu bulguların olması lobar tedavilerde postembolik sendromun daha sık ortaya çıktığını düşündürmektedir. Yine aynı seansta iki lob tedavisi ile ayrı seanslarda tedavi arasında da tek seansta yapılan tedavinin daha sık postembolik sendroma neden olduğunu tespit ettik ($p<0,01$). Yayınlarda postembolik sendromun her ne kadar TAKE'a kıyasla daha az ve düşük şiddette izlendiği belirtilse de resin mikroküre tedavilerinde bu oran %50'lere kadar çıkabilmektedir (61,77,78). İki lobunda tek seansta tedavi edilmesi teknik olarak uygulanabilir olmakla birlikte dezavantajı difüz enjeksiyona göre daha fazla zaman almasıdır. Her lobu ayrı seanslarda tedavi etmek işlem süresi ve yan etkiler açısından daha avantajlı gözükse de olguların evaluasyon aşamaları ve DSA değerlendirilmesinin tekrarlanması, her tedavide Y-90 mikroküre tedariki gerekliliği nedeniyle hasta konforunu azaltmakta ve maliyeti arttırmaktadır.

Eksternal radyoterapi tecrübelerine göre normal parankimde 40 Gy ve üzerindeki dozların toksik düzeye ulaştığı bildirilmekle birlikte (39,48) RE tedavilerinde partiküllerin homojen olmayan dağılımları nedeniyle normal karaciğer parankimine ulaşan doz hesaplamaları yeterli doğruluğa ulaşamamaktadır. Henüz RE tedavilerinde normal parankim için güvenli doz sınırlarıyla ilgili bir konsensus olmamakla birlikte literatürde normal parankim için bildirilmiş doz aralıkları 34–181 Gy arasında değişmektedir (79). Güleç ve ark. lanın yaptıkları 40 olguluk doz değerlendirme çalışmasında 99 Gy'e kadar klasik RBKH bulgusu görülmezken olguların sadece %18'inde 2 kata ulaşan karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır (79). Çalışmamızda normal parankim doz ortalaması MIRD hesaplamasına göre ortalama 25,4 Gy idi. En yüksek normal parankim dozu 79 Gy olup 40 Gy ve üzeri dozlar üç olguda uygulandı. Bu üç olguda anlamlı bir karaciğer toksisite bulgusu izlenmedi. Tümörisidal dozlarla ilgili de tam bir ortak fikir olmamakla birlikte özellikle radyoterapiye daha dirençli olan HSK'le yapılan-doz, yanıt çalışmalarında 104 Gy ve üzerinde tümör dozu alan olgularda ortalama median sağ kalım

süresi 615 gün iken 104 Gy'den daha az alan grupta median sağ kalım süreleri 323 gün olarak belirtilmiştir (12). Yine resin mikrokürelerle yapılan bir başka çalışmada 120 Gy ve üzeri tümör dozu alanlarda sağ kalım 55 hafta iken, 120 Gy'den daha az alanlarda 35 hafta olarak tespit edilmiş (80). çalışmamızda MIRD hesaplamasına göre tümör doz dağılımı 44,3–455 Gy, ortalama 142 Gy, median 123 Gy değerlerinde olup 10 olguda 100 Gy ve üzerinde idi. HSK'lı olguların tamamında tümör dozu 100 Gy ve üzeri olarak hesaplandı.

Karaciğer malignitelerinin tedavilerinin etkinlik değerlendirilmesinde ölçülebilir altın standart parametre sağ kalım hesaplaması olmakla birlikte çalışma sürelerini uzun olmasını ve büyük kaynak gerektirmesi nedeniyle daha kolay hesaplanabilen parametrelere gereksinim duyulmaktadır. Tümör yanıtı değerlendirilmesi birçok çalışmada tercih edilen, kolay ve maliyeti düşük bir değerlendirme parametresidir. Bunun yanında sağ kalım ile aralarında tam bir fikir birliğine varılamamıştır (39). Ancak erken sonuç vermesi nedeniyle gereklilik durumunda hastalığa yönelik ek tedavi seçeneklerini değerlendirme fırsatı tanımakta veya gereksiz tedavi ile toksisiteyi engellemektedir. Tümör yanıtı değerlendirmede hangi modalitenin ve kriterlerin kullanılacağı tartışma konusu olmakla birlikte anatomik görüntüleme metodları (BT, MR, vb.) ile yapılan RECIST birçok yayın ve kitapta kabul görmüş bir değerlendirme kriteridir. HSK genellikle altında hepatit virus enfeksiyonları veya alkol kullanımı yatan bozulmuş hepatosit fonksiyonu bulunan karaciğerden kaynaklanmaktadır. Metastatik olgularda ise büyük bir çoğunlukla hepatosit fonksiyonları korunmuştur. Yani metastatik doku barındıran normal bir karaciğer mevcuttur. Bunun yanında HSK'lı olgularda bazı bölümleri malign dejenerasyona giden anormal bir karaciğer söz konusudur. Bu nedenle altta yatan siroz derecesine bağlı olarak başarılı bir Y-90 tedavisi sonucunda yeterli tümör küçülmesi izlenemeyebilir. HSK ve metastatik olgularda tümör yanıt değerlendirilmesi her ne kadar benzerlik gösterse de metastazlarda BT ve MR görüntülemelerinin yanında tümör yanıtının değerlendirilmesinde PET önemli bir tamamlayıcı rol üstlenmektedir. BT tümör yükü bakımından anatomik bilgi vermesinin yanında PET tümörün tedavi öncesi ve sonrası fonksiyonları açısından

önemli bilgiler verebilmektedir. Ayrıca Y-90 tedavisi lokal radyoterapi modalitesi olmasının sağladığı nekroz, peritümöral ödem ve hemoraji tümör boyutlarında artışa neden olarak RECIST'e göre cevabın yanılsıklıkla stabil veya progresif hastalık olarak değerlendirilmesine neden olabilmektedir (39, 60-62, 75). Barcelona 2000 European Association of the Liver konferansının sonuç bildirgesinde ablatif tedaviler sonucunda yaygın tümör nekrozu nedeniyle tümör boyutunun azalmayabileceği, bu nedenle değerlendirmelerde nekroz ve kontrastlanma kaybının da göz önünde bulundurulması gerektiği noktasına dikkati çekilmektedir (37). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda tümör yanıtı tespitinde RECIST (ver1.1-2009) değerlendirilmesinin yanında Miller ve ark.'nın (60) metastatik karaciğer tutulumunda, Keppke ve ark.'nın (59) da HSK lerde kullandıkları RECIST ile kombine edilmiş nekroz kriterlerinin kullanılmasının daha uygun olacağını düşündük. Her iki tümör yanıtı değerlendirme metodunu da genel olarak uygulaması kolay, kantitatif olarak kıyaslamaya olanak vermesi ve geriye dönük olarak değerlendirme imkanı sağlaması nedeniyle uygulanabilir olarak değerlendirdik. Değerlendirme ile ilgili karşılaştığımız en önemli sorun difüz kitlelerle ilgili cevap değerlendirilmesinde karşımıza çıktı. İki olguda (NET metastazılı ve primeri bilinmeyen adenakarsinom metastazılı) karaciğerde yaygın veya infiltratif tutulum izlenmekteydi. Bir olgu da ölçülebilir ve ölçümü tekrarlanabilir bir lezyon değerlendiremememiz nedeniyle yanıt değerlendirilmesinde görsel tahmin uyguladık. Diğer olguda da ölçümler daha küçük olan ancak ölçülebilir ve ölçümü tekrarlanabilir olan lezyonlar hedef lezyon olarak değerlendirildi. Bunun dışındaki tüm olgularda objektif değerlendirme yapabildik.

Takipler süresince cevap aldığımız tüm olgularda ilk cevap zamanı 3. ay takiplerinde idi. Çalışma dizaynımızda takipler son uygulama yaptığımız iki olgu hariç (bir HSK, bir primeri bilinmeyen adenokarsinom metastazı) 3. aydan itibaren başlaması nedeniyle yayınlarda belirtilen (59-61) kombine nekroz kriterlerindeki bir ay civarındaki yanıt değerlendirilmesi yapılamadı. Ancak son uygulama yapılan iki olguda ilk takipler birinci veya 2. ayda yapıldı. Bu olguların her ikisinde de RECIST'e göre yanıt stabil hastalık lehine değerlendirildi. Hatta bu olgulardan primeri bilinmeyen tümörü olan

olguda %20'yi geçmeyen boyut artışı mevcut idi. Bu olgular kombine kriterlere göre değerlendirildiğinde her iki olgu da %30'dan fazla nekroz ve kontrastlanma azalması nedeniyle parsiyel yanıt kategorisinde kabul edildiler. Her ne kadar yeterli olgu sayısı ile bu bulguyu ispatlayamasak da bahsi geçen çalışmalarda yanıtın daha erken saptanabildiği ve erken dönemlerdeki incelemelerde boyuttaki artışın tedaviye cevap yönünden olguları yanlış sınıflayabileceği sonuçlarını destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca her iki yanıt değerlendirme kriterleri arasındaki saptama oranlarında RECIST ile kombine nekroz kriterlerinin RECIST'e göre daha fazla olguda tümör yanıtı gösterdiğini saptadık ($p < 0,01$). Hasta takipleri sırasında daha önce Keppke ve ark.'nın (59) yayınladıkları periferik, ince, halkasal kontrastlanma bulgusunu 2 HSK'lı ve bir tiroid medüller karsinom metastazlı olguda izledik. Tüm bu olgularda tümör yanıtı mevcut olup metastazlı olguda 12. ay, bir HSK'lı olguda 12. ay, diğer HSK'lı olguda da en son takibi olan 6. ay takipleri süresince hedef lezyonların boyutlarının değişmediği tespit ettik. Keppke ve ark.'nın da bahsettiği gibi bu bulgunun tümör yanıtı için bir bulgu olabileceğini düşündürmektedir. Keppke ve ark.'nın (59) çalışmasında bu bulgu olguların %32'sinde izlenmiş olup tedavinin inflamatuvar yanıtına karşın gelişmiş granülasyon dokusu cevabı olarak yorumlanmıştır. Ayrıca BT takiplerinde saptadığımız parankim dansitesinde heterojenite ve azalma, perihepatik mayi bulguları Charles ve ark. (80)'nin yaptıkları Y-90 tedavisi sonrası parankim değişiklikleri ile ilgili çalışma ile uyumlu olduğu düşünüldü. Yine aynı çalışmada bahsi geçen safra kesesi duvar değişiklikleri ile bizim bulgularımız uyumlu olup bunun işlemler sırasında sistik arteri embolize etmememize bu bölgeye ulaşan mikrokürelere veya komşu parankimdeki saçılan radyoaktiviteye bağlı gelişmiş olabilecek radyasyon veya iskemiye bağlı değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda sonuçlarını takip edebildiğimiz 16 olgunun 5'i primer (HSK), 11 metastatik karaciğer tümörü olup RECIST'e göre tümör yanıtları toplamda olgu bazında %6,3 KH, %43,8 PY, %37,5 SH, %12,5 SH olup literatürde Lim ve ark.'nın (81) 46 olguluk, Yu ve ark. (82) 49 olguluk heterojen, çoğunluğunu metastatik hastalıkların oluşturduğu çalışma gruplarında yanıt oranları RECIST' e göre sırasıyla %27ve %29 oranında,

Salem ve ark. (70) yazısında Jakobs ve ark. yaptıkları 34 olguluk çalışmada %50 ve yine Wang ve ark.'nın 34 olguluk çalışmasında %76 lık tümör yanıtları bildirilmiştir. Bu çalışmaların temel ortak özellikleri değişik oranda tümör grupları içermeleri nedeniyle bizim çalışmamızdaki olgu dağılımına benzemeleri olup bizim sonuçlarımızın sonuçlarının bahsi geçen çalışmalardaki sonuç aralıklarında olduğu değerlendirilmiştir. HSK'lu olgular bazında literatür sonuçlarını değerlendirdiğimizde RECIST ve kombine kriterle yapılan bir çalışmada (59) tümör yanıtları RECIST'e göre %78, kombine kriterlere göre %88 olarak tespit edilmiştir (SH sonuçlara dahil). Yine bu çalışmada median sağ kalım süreleri Okuda I grubunda 660 gün, Okuda II grubunda 236 gün olarak hesaplanmış, median tümör yanıt zamanları RECIST için 118 gün, kombine kriterler için 31 gün olarak tespit edilmiştir. Yine Inarrairaegui ve ark. (82) yaptıkları 33 olguluk seride %100'lük hastalık kontrolü, %26'luk tümör yanıtı tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece 5 HSK'lu olgu bulunmaktaydı. En iyi yanıtla göre tümör yanıt oranları; kombine kriterle değerlendirildiğinde %100, RECIST ile değerlendirildiğinde %80 olguda tümör yanıtı mevcuttu. Bu olgulardan biri takiplerin 3. ayında ölüm nedeniyle ileri süreçlerde takip edilemedi. Grupta en uzun takip edilen olguda mevcut lezyonlarda RECIST'e göre parsiyel yanıt sağlanırken, 12. ay takibinde yeni gelişen odaklar nedeniyle progresyon izlendi.

Metastatik karaciğer hastalıklarında Y-90 resin mikrokürelerle yapılan çalışmaların çoğunluğu kolorektal bölge karsinom metastazları üzerine olup özellikle bu konu üzerine tamamlanmış faz I, II ve III çalışmalar mevcuttur (83-87). Bu çalışmalardaki ortak sonuç Y-90 tedavisinin kolorektal metastazların tedavisinde tek başına kemoterapi rejimlerine göre kombine rejimlerin olguların sağ kalımına daha fazla katkısı olduğu ve toksisitelerin tek başına tedavilere göre artmakla birlikte tolere edilebilir düzeyde olduğu şeklindedir. Bizim olgu grubumuza dahil ettiğimiz 2 kolorektal metastazlı olgulardan biri takip süresi öncesinde, biri de 3. ay takibinde sonra diğer bölgelere yaygın metastazlar ve lokal rekürrens nedeniyle kaybedilmeleri nedeniyle etkin değerlendirilme yapılamadı. Takip incelemesi yapılan olguda yanıt parsiyel yanıt olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda diğer bir önemli grubu da NET metastazlı olgular teşkil etmekteydi. Tedaviye aldığımız 5 NET (medüller CA'lı olgu dahil) metastazlı olguda yanıtlar; bir olguda komplet yanıt (12. ayda da yanıtı devam etmekte), 2 olguda parsiyel yanıt (birinde 12. ay, diğerinde 6. ayda da yanıt devam etmekte) elde ettik. Diğer bir olguda sağ lobunda parsiyel yanıt (12 aydır sürmekte) elde ederken, sol lobunda 3. ay takibinde saptanan yeni odaklar nedeniyle progresif hastalık izlendi (toplam olgu bazında %60, lob bazında %70 tümör yanıtı). Son olgu ise 3. aydan itibaren büyüyen lezyonları nedeniyle progresif hastalık olarak kabul edildi. Literatürde NET metastazlarında uygulanan Y-90 tedavisi tümör yanıt sonuçları Rhee ve ark.'nın (88) 42 olguluk serisinde hastalık kontrol oranları %94, tümör yanıt oranları %63,2 (%2,7 KY), King ve ark.'nın (89) 34 olguluk serilerinde tümör yanıt oranı %50 (%18 KY) Kennedy ve ark. (90) yaptıkları 148 olguluk serisinde tümör yanıt oranı %63,2 (% 2,7 KY) olarak bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalarda sağ kalıma tedavinin olumlu katkısı olduğu sonucuna varmıştır. Bu gruptaki tümör yanıtlarımızın daha önceki araştırmalar ile uyumlu olduğunu değerlendirdik. Her ne kadar bizim NET metastazlı olgularımızda izlenmese de bahsi geçen yayınlarda tedavi sonrası endokrin krizler tanımlanmış olup tedavi öncesi somatostatin baskılanması önerilmektedir.

Çalışma grubumuzda yer alan bir malign melanomalı olguda ilk basamakta tek lobu (sağ) tedavi edildi. Tümör yanıtı 3. ayda stabil hastalık şeklinde idi. Ancak hastalığın sistemik yaygın metastazlarının ortaya çıkması ve performans değerlerinin düşük olması (ECOG 3) nedeniyle sol lob tedavisi uygulanmadı. Literatürde melanomlu olgularla yapılan Y-90 tedavisi ile ilgili 11 olguluk bir çalışmada bir olguda 3. ayda KY, diğerlerinde de parsiyel yanıt aldıklarını bildirmiş (91) olup bizim serimizdeki tek olgunun sonucunun gerçeği yansıtmayabileceğini düşünmekteyiz.

Y-90 tedavisi konusunda yapılan birçok çalışmada tedavi almayan kontrol grubunun olmaması kısıtlayıcı faktör olarak belirtilmiş olup tedavinin sağ kalıma olan katkısı eski verilerle korele edilmiştir (5,13,61,70,72). Ayrıca çalışmalarda yanıt değerlendirmesinde PET-BT sonuçlarının daha erken ve doğru sonuçlar verdiği sıkça bahsi geçen konulardan biri olarak dikkati çekmektedir (39, 60, 86)

5. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Son on yılda artan ivmeyle Y-90 mikroküre tedavisi, tümör boyutunu küçültme, palyasyon ve uygun vakalarda küratif bir tedavi alternatifi olarak tedavideki yerini almaya başlamaktadır. Artan sayıda yayınlar Y-90 mikroküre tedavisinin tümör yanıtı, sağ kalıma katkısını, yaşam kalitesindeki artış ve güvenilirliğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları ülkemizde yeni uygulamaya giren bu tedavinin uygulanabilirlik, güvenlik ve tümör yanıtını destekler niteliktedir. Her yeni tedavi protokülünde olduğu gibi hastalar, uygulayıcılar ve klinisyenlerin gözünde haklı bir şüpheyile karşılanan tedavinin, artan olgu sayıları ve klinik talepler de göz önünde bulundurulduğunda zaman içinde bu tedavi uygulamasının ülkemizde de yerini alacağını düşündürmektedir. Ancak hiçbir zaman şunu göz ardı etmemek gerekmektedir ki; tedavi etkinliği sadece uygulayıcı ve Y-90 mikroküre'nin etkinliğine bağlı olmayıp uygun hasta seçimi, hastanın uyumu, çok sayıda disiplinin işbirliği, etkin destekleyici ve kombine tedaviler gibi birçok faktör tarafından belirlenmektedir.

Çalışmamız da göstermektedir ki, hasta seçiminde ve değerlendirilmesinde tümör yayılımı, tutulum oranları, karaciğer fonksiyonları ve rezervi, olgunun fiziksel performansı, olgunun vasküler anatomisi ve uygun yönetimi, tedavi yanıtı, komplikasyon ve yan etkileri etkileyen başlıca faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Hedef olmayan bölgelere mikrokürelerin ulaşması ve yetersiz karaciğer fonksiyonları birçok çalışmada da gösterildiği gibi ölümcül veya hasta konforunu bozabilecek sonuçlar doğurabilmektedir. Tedavi öncesinde oldukça titiz bir şekilde olgunun fiziksel, biyokimyasal ve görüntüleme metodlarıyla değerlendirilmesi (BT, MR, DSA, vb.) ve önlemlerin alınması (profilaktik embolizasyon, mikroküre enjeksiyon yeri seçimi ve tedavi planlaması, doz heaplması ve ayarlaması, vb.) bunu engelleyebilecek başlıca kontrol edilebilir faktörlerdir.

Çalışmada elde ettiğimiz değerlendirme kriterlerine göre %50,1-%75,1 değişen (RECIST ve kombine kriterlere göre) tümör yanıt sonuçları önceki çalışma sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Başlangıç düzeyinde yeterli bilgi vermesi açısından yeterli düzeyde olan olgu sayımızın, daha etkin ve doğru sonuçlar verebilmesi için artırılması, alt gruplarının genişletilmesi,

takip sürelerinin daha uzun süreler olması ve sağ kalım sürelerinin de çalışma sonuçlarına dahil edilmesiyle mümkün olabilecektir. Ayrıca tedaviye yanıtın hızlı ve daha yüksek doğrulukta tespit edilebilmesi, hastanın gereksiz veya geç tedavi edilmesini engelleyebilecektir. Bu bağlamda tümör yanıtı değerlendirilirken nekroz ve ödem gibi faktörlere daha duyarlı olan kombine değerlendirmelerin kullanılmasının faydalı olacağı kanısındayız.

Yapılan çalışmalar çoğunlukla HSK, kolorektal ve NET metastazları üzerine olmakla birlikte çalışmamız daha farklı tümör gruplarında da başarılı yanıtlar alınabileceğini literatürlerdeki öncü çalışmalar ve kısıtlı sayıda da olsa bizim çalışmamız göstermektedir. Ayrıca literatürlerde Y-90 mikrokürelerin benign tümörlerde, diğer bölgelerin malignitelerinde (beyin, vs.) ve diğer alternatif tedavi metodlarıyla (RF, TAKE, kemosensitizasyon, vb.) kombine, uygulamaları ile ilgili çalışmalar yer almakla birlikte bunların kısıtlılıklarını aşmak için değişik teknik yaklaşımlara, sonuçları için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gilbert HA. Metastasis: incidence, detection and evaluation without histological confirmation. In: Weiss L, ed. Fundamental aspects of metastasis. New York, NY: American Elsevier, 1976; 385–405.
2. Sağlık bakanlığı internet sitesi, 2003-2004-2005 yılı kanser istatistikleri. <http://www.saglik.gov.tr/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF71BE64510F6C8BC92747D9FFFE7A1226>. (29.07.2009)
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. ve ark., Cancer Statistics 2006, CA Cancer J Clin., 56, 106-130, 2006.
4. El-Serag H.B., Mason A.C., Key C., Trends in survival of patients with hepatocellular carcinoma between 1977 and 1996 in the United States. Hepatology, 33, 62–65, 2001.
5. Murthy R., Nunez R., Szklaruk J., ve ark., Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications, Radiographics, 25(suppl 1), 41–55, 2005.
6. Breedis C., Young G., The blood supply of neoplasms in the liver. Am J Pathol., 954(30), 969–977, 1954.
7. Ariel I.M., Treatment of inoperable primary and metastatic cancer of the lung by internal irradiation, Surg Clin North Am., 47, 1483–1505, 1967.
8. Ariel I.M., Pack G.T., Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy, Cancer, 20, 793–804, 1967
9. Blanchard R.J., Grotenhuis I., Lafave J.W. ve ark., Treatment of experimental tumors: utilization of radioactive microspheres, Arch Surg., 89, 406–410, 1964.
10. Grady ED., Intrahepatic arterial 90-yttrium resin spheres to treat liver cancer., Int J Nucl Med Biol. 5, 253–254, 1978.
11. Shepherd F.A., Rotstein L.E., Houle S. ve ark., A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma, Cancer;70, 2250–2254, 1992.

12. Dancey J.E., Shepherd F.A., Paul K. ve ark., Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ⁹⁰Y-microspheres, J Nucl Med. 41, 1673–1681, 2000.
13. Carr B.I., Hepatic arterial ⁹⁰yttrium glass microspheres (TheraSphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data on 65 patients, Liver Transpl., 10(2 suppl1), 107–110, 2004.
14. Lau W.Y., Ho S., Leung T.W. ve ark., Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of ⁹⁰yttrium microspheres, Int J Radiat Oncol Biol Phys., 40, 583–592, 1998.
15. Salem R., Thurston K.G., Carr B.I. ve ark., Yttrium-90 microspheres: radiation therapy for unresectable liver cancer. J Vasc Interv Radiol., 13 (9), 223–229, 2002.
16. Herba M.J., Thirlwell M.P., Radioembolization for hepatic metastases. Semin Oncol., 29, 152–159, 2002.
17. Andrews J.C., Walker S.C., Ackermann R.J. ve ark., Hepatic radioembolization with yttrium-90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up, J Nucl Med., 35, 1637–1644, 1994.
18. Medicorium, 17.09.2009. Karaciğerin anatomisi, <http://www.medicorium.com/doktorlara-ozel/75-temel-cerrahi-bilgiler/474-karaciel-anatomisi>, (28.03.2008).
19. Bismuth H., Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver, World J Surg., 6, 3-9, 1982.
20. Şanlısoy S., Atasoy Ç., Ersöz S., ve ark., Karaciğer sağ lob donör adaylarında çok-kesitli BT anjiyografi ile hepatik vasküler sistemin değerlendirilmesi, Diagn Interv Radiol, 11, 51-59, 2005.
21. Michels N.A., Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs with a descriptive atlas, Philadelphia, Pa, Lippincott, 1955.
22. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O., Glands Associated with the Digestive Tract In: Basic Histology (8. baskı), 306-18, 1995.

23. Wan-Yee L., Eric C., Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*, 7, 237-257, 2008.
24. Salem R., Thurston K.G., Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations, *J Vasc Interv Radiol.*, 17(8), 1251-78. 2006 .
25. Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M. ve ark., Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases, *Ann Surg.*, 239 (6), 818-27, 2004.
26. Goldberg R.M., Hurwitz H.I., Fuchs C.S., The role of targeted therapy in the treatment of colorectal cancer, *Clin Adv Hematol Oncol.*, 4 (8 Suppl 17):1-10, 2006.
27. Ramsey D.E., Kernagis L.Y., Soulen M.C. ve ark. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma, *J Vasc Interv Radiol.*, 13 (9), 211–221, 2002.
28. Konno T., Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium, *Cancer* 66 (9),1897–1903,1990.
29. Nakamura H., Hashimoto T., Oi H. ve ark., Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma, *Radiology*, 170 (3), 783–786, 1989.
30. Llovet J.M., Real M.I., Montana X. ve ark., Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial, *Lancet*, 359 (9319):1734–1739, 2002.
31. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. ve ark., Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, *Hepatology* 35 (5), 1164–1171, 2002.
32. Hong K., Georgiades C.S., Geschwind J.F., Technology insight: image-guided therapies for hepatocellular carcinoma: intra-arterial and ablative techniques, *Nat Clin Pract Oncol.*, 3 (6) 315–324, 2006.

33. Varela M., Real M.I., Burrel M. ve ark., Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics, *J Hepatol*, 46 (3), 474–481, 2007.
34. Lewis A.L., Gonzalez M.V., Lloyd A.W. ve ark., DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization, *J Vasc Interv Radiol*, 17 (2), 335–342, 2006.
35. Johnson P.J., Kalayci C., Dobbs N. ve ark., Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of coadministration of lipiodol, *J Hepatol*, 13 (1), 120–127, 1991.
36. Hong K., Khwaja A., Liapo E. ve ark., New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer, *Clin Cancer Res*, 12 (8), 2563–2567, 2006.
37. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. ve ark., Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference, European Association for the Study of the Liver, *J Hepatol*, 35 (3), 421–430, 2001.
38. Artinyan A., Nelson R., Soriano P. ve ark., Treatment response to transcatheter arterial embolization and chemoembolization in primary and metastatic tumors of the liver, *HPB (Oxford)*, 10 (6), 396-404, 2008
39. Bilbao J.I., Reiser, M.F., Liver Radioembolization with Y-90 microspheres, *Medical Radiology, Diagnostic Imaging series*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2008.
40. Ariel I.M., Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes (y90 radiating microspheres), *Ann Surg*, 162, 267-78, 1965.
41. Ariel I.M., Pack G.T., Treatment of inoperable cancer of the liver by intra-arterial radioactive isotopes and chemotherapy, *Cancer*, 20 (5), 793-804, 1967.
42. Blanchard R.J., Grotenhuis I., Lafave J.W. ve ark., Treatment of experimental tumors; utilization of radioactive microspheres 1, *Arch Surg*, 89, 406-10, 1964

43. Hall E., Radiobiology for radiologist, (5. baskı), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 5-16, 80-87, 2000
44. Kennedy A.S., Raleigh J.A., Varia M.A., Proliferation and hypoxia in human a squamous cell carcinoma of the cervix: first report of combined immunohistochemical assay, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 37, 897-905, 1997.
45. Zeman E., Biologic base of radiation oncology. In: Gunderson L., Tepper J.(edt). *Clinical radiation oncology*, Churchill Livingstone, Philadelphia, 1-41, 2000
46. Ingold J., Reed G., Kaplan H., Radiation hepatitis, *Am J Roentgenol.*, 93, 200-208, 1965.
47. Ogata K., Hizawa K., Yoshida M., Hepatic injury following irradiation: a morphologic study, *Tukushima J Exp Med.*, 9, 240-251 1963.
48. Stubbs R.S., Wickremesekera S.K., Selective internal radiation therapy (SIRT): a new modality for treating patients with colorectal liver metastases, *HPB.*, 6(3):133–139, 2004.
49. Fajardo L.F., Berthrong M., Anderson R.E., *Liver: Radiation pathology*, Oxford University Press, New York, 249-257, 2001
50. Salem R., Thurston K.G., Radioembolization with ⁹⁰Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies I: Technical and methodologic considerations, *J Vasc Interv Radiol.*;17 (8), 1251–1278, 2006
51. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C. ve ark., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group, *Am J Clin Oncol.*, 5 (6), 649–655, 1982.
52. Goin J.E., Salem R., Carr B.I. ve ark., Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic Y-90microsphere: a risk stratification analysis, *J Vasc Interv Radiol.*, 15, 335-345, 2005.
53. Salem R., Lewandowski R., Roberts C. ve ark., Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular

- carcinoma in patients with portal vein thrombosis, *J Vasc Interv Radiol.*, 15 (4), 335-45, 2004
54. Sanjeeva P.K., Ashraf T., Stephan W., Recent Advances in Transarterial Therapy of primary and Secondary LiverMalignancies, *RadioGraphics*; 28, 101–117, 2008.
 55. Liu D.M., Salem R., Bui J. ve ark., Angiographic consideration in patients undergoing liver-directed theraphy, *J Vasc Interv Radiol.*, 16, 911-935, 2005.
 56. Hong K., Khwaja A., Liapo E. ve ark., New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer, *Clin Cancer Res.*, 12 (8), 2563– 2567, 2006.
 57. Kennedy A.S., McNeillie P., Dezarn W.A. ve ark., Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 74 (5), 1494-500, 2009.
 58. Eisenhauera P., Therasseb J., Bogaertsc L.H. ve ark. New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal Of Cancer*, 45, 228–247, 2009.
 59. Keppke A.L., Salem R., Reddy D., ve ark. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with Yttrium- 90 microspheres, *Am J Roentgenol.*, 188 (3), 768–775, 2007.
 60. Miller F.H., Keppke A.C., Reddy D., ve ark. Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET, *Am J Roentgenol.*, 188 (3), 776–785, 2007.
 61. Salem R., Lewandowski R.J., Atassi B. ve ark., Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (TheraSphere): Safety, tumor response, and survival, *J Vasc Interv Radiol.*, 16, 1627–1639, 2005.
 62. Carr B.I., Hepatic arterial 90 Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: Interim safety and survival data on 65 patients, *Liver Transpl.*, 10, 107–110, 2004.

63. Dancey J.E., Shepherd F.A., Paul K. ve ark., Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic ^{90}Y microspheres, *J Nucl Med.*, 41, 1673–1681, 2000.
64. Mantravadi R.V., Spigos D.G., Tan W.S. ve ark., Intraarteriyel yttrium 90 in treatment of hepatic malignancy, *Radiology*, 142, 783-786, 1984.
65. Leung W.T., Lau W.Y., Ho S.K. ve ark., Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ^{90}Y Yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors, *Int J radiat Oncol Biol Phys.*, 33, 919-924, 1995
66. Carreero C., Munoz-Navaz M., Betes M. ve ark., Gastroduodenal injury after radioembolization of hepatic tumors, *Am J Gastroenterol.*, 102, 1-5, 2007.
67. Murthy R., Brown D.B., Salem R. ve ark., Gastrointestinal Complications Associated with Hepatic Arterial Yttrium-90 Microsphere Therapy, *J Vasc Interv Radiol.*, 18, 553–562, 2007.
68. Trotti A., Colevas A.D., Setser A. ve ark., CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment, *Semin Radiat Oncol.*, 13, 176–181, 2003.
69. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment, *Cancer*, 56, 918-928, 1985.
70. Salem R., Thurston K.G., Radioembolization with Yttrium 90 Microspheres: A State-of-the-Art Brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 3: Comprehensive Literature Review and Future Direction, *J Vasc Interv Radiol.*, 17 (10), 1571-1593, 2006.
71. Goin J.E., Dancey J.E., Roberts C.A., ve ark., Comparison of post-embolization syndrome in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: trans-catheter arterial chemo-embolization versus yttrium-90 glass microspheres, *World J Nucl Med.*, 3, 49–56, 2004.
72. Salem R., Lewandowski R.J., Atassi B. ve ark., Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of ^{90}Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol.*, 16, 1627–1639, 2005.

73. Lewandowski R.J., Thurston K.G., Goin J.E., ve ark., 90Y Microsphere (Thera-Sphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging. *J Vasc Interv Radiol.*, 16, 1641–1651, 2005.
74. Yu A.S., Keeffe E.B., Management of hepatocellular carcinoma. *Rev Gastroenterol Disord.*, 3, 8–24, 2003.
75. Salem R., Thurston K.G., Radioembolization with ⁹⁰ yttrium Microspheres: A State-of-the-Art brachytherapy Treatment for Primary and Secondary Liver Malignancies: Part 2: Special Topics, *J Vasc Interv Radiol.*, 17 (9), 1425-1439, 2006.
76. SIR-Spheres Yttrium-90 microspheres [prospektüs]. Lane Cove, Australia: SIRTex Medical, 2006
77. Murthy R., Xiong H., Nunez R. ve ark., Yttrium 90 resin microspheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases after failure of multiple chemotherapy regimens: preliminary results, *J Vasc Interv Radiol.*, 16, 937–945, 2005.
78. Kennedy A.S., Coldwell D., Nutting C. ve ark., Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 65, 412–425, 2006.
79. Gulec S.A., Mesoloras G., Dezarn W.A. ve ark., Safety and efficacy of Y-90 microsphere treatment in patients with primary and metastatic liver cancer: The tumor selectivity of the treatment as a function of tumor to liver flow ratio, *J Transl Med.*, 14, 5-15, 2007.
80. Charles S.M., James C.A., Isaac R.F. ve ark., Hepatic parenchymal changes after intraarterial Y-90 therapy: CT findings, *Radiology*, 187, 125-128, 1993.
81. Lim L., Gibbs P., Yip D., ve ark., Prospective study of treatment with selective internal radiation therapy spheres in patients with unresectable primary or secondary hepatic malignancies. *Intern Med J.*, 35, 222–227, 2005.

82. Bilbao, J.I., Reiser, M.F., Liver Radioembolization with Y-90 microspheres, Medical Radiology, Diagnostic Imaging serisi, Result in hepatocellular carcinoma, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 107-115, 2008
83. Gray B., Van Hazel G., Hope M., ve ark. Randomized trial of SIR-Spheres plus chemotherapy vs chemotherapy alone for treating patients with liver metastases from primary large bowel cancer, Ann Oncol., 12, 1711–1720, 2001.
84. Van Hazel G.A., Pavlakis N., Goldstein D. ve ark., Treatment of fluorouracil-refractory patients with liver metastases from colorectal cancer by using yttrium-90 resin microspheres plus concomitant systemic irinotecan chemotherapy, J Clin Oncol., 27 (25), 4089-95, 2009.
85. Sharma R.A., Van Hazel G.A., Morgan B. ve ark., Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy, Clin Oncol., 25 (9), 1099-106, 2007.
86. Lewandowski R.J., Thurston K.G., Goin J.E. ve ark., 90Y microsphere (TheraSphere) treatment for unresectable colorectal cancer metastases of the liver: response to treatment at targeted doses of 135-150 Gy as measured by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomographic imaging, J Vasc Interv Radiol., 16, 1641–16, 2005.
87. Sharma R.A., Van Hazel G.A., Morgan B. ve ark., Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy, J Clin Oncol., 25 (9), 1099-106, 2007.
88. Rhee T.K., Lewandowski R.J., Liu D.M. ve ark., 90 Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience, Ann Surg., 247 (6), 1029-35, 2008.
89. King J., Quinn R., Glenn D.M. ve ark., Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases, Cancer, 113 (5), 921-929, 2008.

90. Kennedy A.S., Dezarn W.A., McNeillie P. ve ark., Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients, *Am J Clin Oncol.*, 31 (3), 271-279, 2008
91. Kennedy A.S., Nutting C., Jakobs T. ve ark., A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma, *Cancer Invest.*, 27 (6), 682-90, 2009.

**T.C.
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU**

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	BAŞVURU KAYIT NO	710		
	PROTOKOL ADI	Primer ve Sekonder Karaciğer Malignitelerinde Radyoembolizasyon Tedavisinin Etkinliği		
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Tbp. Kd. Ütgm. Mustafa Emi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	GATA Radyoloji AD.		
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	GATA İLAÇ ARAŞTIRMALARI YEREL ETİK KURULU		
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	-		
	FAZ	Faz IV		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslararası		
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLU			☐ İngilizce ☐ Türkçe
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ İngilizce ☐ Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ			☐ İngilizce ☒ Türkçe
	OLGU RAPOR FORMU			☐ İngilizce ☐ Türkçe
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 94			
	Tarih: 15 Mayıs 2009			
GATA Radyoloji AD'dan Tbp. Kd. Ütgm. Mustafa Emi sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen tek merkezli araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan öğretim üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASLARI: İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KLAVUZU

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Onsiyeti E/K	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Tbp. Tuğgeneral Ersoy İşık, Başkan Klinisyen Üye	Kardiyoloji	GATA Kardiyoloji AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Tbp. Kd. Alb. Selahattin Eriği, Klinisyen Üye	İç Hastalıkları	GATA İç Hastalıkları AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Tbp.Kd. Alb. Rıdvan Akın Çocuk Hast. Uzmanı Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Tbp. Kd.Alb. Kenan SAĞLAM Klinisyen Üye	İç Hastalıkları	Aile Hekimliği AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Ecz. Kd.Alb. Ahmet Aydın, Eczacı Üye	Eczacılık	GATA Farmasötik Toksikoloji AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Ecz. Kd. Alb. Adnan Ataç, Deontoloji Uzmanı Üye	Tıp Tarihi ve Deontoloji	GATA Tıp Tarihi ve Deontoloji AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Tbp. Alb. Turgay Çelik Farmakolog Üye	Farmakoloji	GATA Tıbbi Farmakoloji AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dz. Tbp. Yb. Muhittin A. Serdar Biyokimya Uzmanı Üye	Biyokimya ve Klinik Biyokimya	GATA Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Tbp. Yb. Ayhan Özcan Patoloji Uzmanı Üye	Patoloji	GATA Patoloji AD. Bşk.lığı	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki

** Katılım