



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KARACİĞERİN PRİMER VE METASTATİK
TÜMÖRLERİNİN Y-90 MİKROKÜRE TEDAVİSİNDE
DOZİMETRİK HESAPLAMALAR**

Handan TANYILDIZI

Fizik Anabilim Dalı

Nükleer Fizik Programı

Danışman

Prof. Dr. Baki AKKUŞ

II. Danışman

Prof. Dr. Mustafa DEMİR

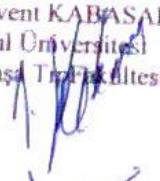
Mayıs, 2014

İSTANBUL

Bu çalışma 13/06/2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Fizik Anabilim Dalı Nükleer Fizik programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi:


İmza
Prof. Dr. Baki AKKUŞ (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi


İmza
Prof. Dr. Levent KABASAKAL
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi


İmza
Prof. Dr. Ceylan ÖZGÜZ
İstanbul Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi


İmza
Doç. Dr. Yeşim ÖKTEM
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi


İmza
Doç. Dr. Latife ŞAHİN YALÇIN
İstanbul Üniversitesi
Fen Fakültesi

Bu alışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 28664 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

1. ÖNSÖZ

Lisans, yüksek lisans öğrenimim sırasında ve tez çalışmalarım boyunca gösterdiği her türlü destek ve yardımdan dolayı çok değerli hocam Prof. Dr. Baki AKKUŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans ders ve tez aşamamda engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, beni cesarelendiren, desteğini hep üzerimde hissettiğim kıymetli hocam Prof. Dr. Mustafa DEMİR'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, yaşam enerjisiyle bana moral veren ve yol gösteren kıymetli hocam Prof. Dr. Levent KABASAKAL'a teşekkür ederim.

Desteğiyle bana moral veren, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Yeşim ÖKTEM hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana her türlü olanağı sağlayan başta Prof. Dr. Bedii KANMAZ olmak üzere Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine, B. Tekn. Cavit NIŞLİ başta olmak üzere bütün Nükleer Tıp teknisyenlerine ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalarına rağmen bana vakit ayıran, bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. İffet ÇAVDAR'a teşekkür ederim.

Yol arkadaşlarıma, en önemlisi her koşulda yanımda duran ailem; Mustafa TANYILDIZI, Ayşe TANYILDIZI, Hilal TANYILDIZI, Ebrar TANYILDIZI'na ve varlıklarıyla bana güç veren aile büyüklerim; Ayşe KILIÇ, Prof. Dr. Sadettin TANYILDIZI ve Prof. Dr. Mahmut DOĞRU'ya teşekkürü borç bilirim.

Mayıs, 2014

Handan TANYILDIZI

2. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. ÖNSÖZ	i
2. İÇİNDEKİLER.....	ii
3. ŞEKİL LİSTESİ	iv
4. TABLO LİSTESİ	v
5. SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ.....	vi
6. ÖZET	vii
7. SUMMARY	ix
1. GİRİŞ.....	1
1.1. KARACİĞER ANATOMİK YAPISI VE GÖREVLERİ.....	1
1.2. KARACİĞER TÜMÖRLERİ	9
1.3. Y-90 RADYOMİKROKÜRE TEDAVİSİ	15
1.4. NÜKLEER TIPTA Y-90 DOZİMETRİSİ.....	16
1.5. AMAÇ.....	17
2. GENEL KISIMLAR	18
2.1. Y-90 RADYOMİKROKÜRENİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ FORMU	18
2.2. SİNTİGRAFI TEKNİKLERİ, SPECT, SPECT/BT VE PET/BT.....	19
2.3. Y-90 İLE RADYOEMBOLİZASYON TEDAVİ UYGULAMASI.....	21
2.4. İYONİZE RADYASYONUN HEPATİK TOKSİSİTESİ.....	24
3. MALZEME VE YÖNTEM	26
3.1. TEDAVİYE ALINAN VE DOZİMETRİSİ YAPILAN HASTALAR	26
3.2. DOZİMETRİ İÇİN GEREKLİ DATALAR	27
3.2.1. ^{99m} Tc-Mebrofenin İle Karaciğer Fonksiyonu Tayini	27
3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi İle Karaciğer Hacmi Tayini.....	28
3.2.3. Tümör Hacminin Belirlenmesi	28
3.2.4. ^{99m} Tc-MAA İle Şant Oranı Hesabı	29
3.2.5. Tümör/Karaciğer Oranının (TKO) Belirlenmesi	29
3.3. İTERNAL DOZİMETRİ MODELLERİ	30
3.3.1. Empirik Model	30

3.3.2. BSA (Vücut Yüzey Alanı) Model.....	31
3.3.3. MARİNELİ-MIRD (Medikal İnternal Radyasyon Dozimetrisi) Model	31
3.3.4. Partisyon Model.....	34
3.3.5. Voksele Dayalı Monte Carlo Model	34
4. BULGULAR	36
4.1. KARACİĞER FONKSİYONLARINI BELİRLEME METODLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
4.2. FARKLI DOZİMETRİ YÖNTEMLERİNE GÖRE Y-90 AKTİVE MİKTARLARININ BELİRLENMESİ.....	38
4.2.1. Empirik Model ile Hesaplanan maximum uygulanabilir aktivite miktarları .	38
4.2.2. BSA Modeli ile Hesaplanan maximum uygulanabilir aktivite miktarları	38
4.2.3. MIRD Modeli ile Hesaplanan Maximum Uygulanabilir Aktivite Miktarları	39
4.2.4. Patitasyon Modeli ile Hesaplanan Maximum Uygulanabilir Aktivite Miktarları.....	41
4.3. FARKLI DOZİMETRİ MODELLERİNİN SONUÇLARI.....	42
4.3.1. Empirik Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer Dozları	42
4.3.2. BSA Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları	44
4.3.3. MIRD Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları.....	46
4.3.4. Partisyon Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları.....	47
4.4. HASTA DOZLARININ NORMALİZE EDİLMİŞ DEĞERLERİ.....	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	52
6. KAYNAKLAR.....	55
7. EKLER	69
8. ÖZGEÇMİŞ	70

3. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1.1: Karaciğerin koroner ligamanları (Lateral görüntü).....	2
Şekil 1.2: Karaciğer ve ligamanlarının diyaframla ilişkisi (Karaciğer yerinden çıkarıldıktan sonraki görüntü).....	2
Şekil 1.3: Karaciğerin segmentleri.	3
Şekil 1.4: Karaciğerin hepatik venlere göre sektörlere ayrılması.....	4
Şekil 1.5: Karaciğerin fonksiyonel en kek birimi olan lobülün yapısı.	6
Şekil 2.6: Y-90 radyoembolizasyon tedavi uygulama Şeması.....	21
Şekil 4.7: Klirens ve biyokimyasal parametrelerin karaciğer fonksiyonunu gösterme yüzdeleri (%).	37
Şekil 4.8: Normal karaciğer dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.	50
Şekil 4.9: Tümör dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.....	50
Şekil 4.10: Akciğer dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.....	51

4. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1.1: Karaciğer tümörlerinin dağılımı.	10
Tablo 1.2: Karaciğer metastazı yapan tümörler ve metastaz oranları.	13
Tablo 3.3: Tedaviye alınan hastaların spesifik özellikleri.....	26
Tablo 3.4: Önerilen aktivite miktarları.....	31
Tablo 4.5: Biyokimyasal parametreler, hesaplanan klirens değerleri ve uygulanması planlanan aktivite miktarları.	36
Tablo 4.6: BSA model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.	38
Tablo 4.7: MIRD model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.	40
Tablo 4.8: Partisyon model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.	41
Tablo 4.9: Empirik model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.	43
Tablo 4.10: BSA model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.	44
Tablo 4.11: MIRD model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.....	46
Tablo 4.12: Partisyon model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.....	48

5. SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Kisaltmalar	Açıklama
IVC	: İnförior Vena Cava
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
GGT	: γ -Glutamil Transpeptidaz
PT	: Protrombin Zamanı
HSK	: Hepatoselüler Karsinom
HBV	: Hepatit B Virüsü
DNA	: Deoksi-ribonükloikasit
HCV	: Hepatit C Virüsü
VEGF	: Vasküler Endptelyal Büyüme Faktörü
GİS	: Gastrointestinal Sistem
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
RCC	: Renal Hücreli Karsinom
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümör
NET	: Nöroendokrin Tümör
Y-90	: Yttrium-90
TACE	: Kemoembolizasyon
PRRT	: Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç İdaresi
ROI	: İlgi Alanı
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
LOR	: Eş Cevap Eğrisi
SF	: Şant Fraksiyonu
GDA	: Gastroduodenal Arter
SR	: Serbest Radikal
VOD	: Venö Oklüziv Hastalık
TKO	: Tümör/ Karaciğer Oranı
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
SANAEM	: Sarayköy Nükleer Araştırmalar ve Eğitim Merkezi
MIRD	: Medikal İnternal Radyasyon Dozimetrisi

6. ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KARACİĞERİN PRİMER VE METASTATİK TÜMÖRLERİNİN Y-90 MİKROKÜRE TEDAVİSİNDE DOZİMETRİK HESAPLAMALAR

Handan TANYILDIZI

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Baki AKKUŞ

II. Danışman : Prof. Dr. Mustafa DEMİR

Bu çalışmada inoperable karaciğer metastazlı ve hepatoselüler karsinomlu hastaların Y-90 mikroküre tedavisinde optimal dozimetri modelini belirlemek için hesaplamalar yapılmıştır.

Çalışmanın birinci bölümünde karaciğer anatomisi, özellikleri ve tümörleri ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

İkinci bölümde nükleer tıpta dozimetrisinin yeri, Y-90 radyonüklidinin fiziksel özellikleri, Y-90 radyoembolizasyon tedavi uygulaması ve doz aşımında gerçekleşebilecek iyonize radyasyonun hepatik toksisitesi açıklanmıştır.

Üçüncü bölümde radyonüklid tedaviye uygun hasta seçimi, tedavi yapıldığı durumlarda sağlıklı doku ve organların korunması adına dozimetrik hesaplamaların yapılmasının önemi ve farklı dozimetri yöntemleri ele alınmıştır. Y-90 radyonüklidinin hangi hastaların tedavisinde kullanılabilir olduğu açıklanmıştır. Sağlıklı normal doku veya organların radyasyondan korunması için geliştirilmiş matematiksel dozimetrik yöntemler olan MIRD ve Partitasyon modelleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Uygun hasta seçiminden sonra, dozimetrik hesaplamalar için gereken kilo, boy, tümör hacmi, karaciğer hacmi, şant oranı, tümör/normal karaciğer oranı, (fraksiyonel tutulum)_{tümör},

(fraksiyonel tutulum)_{normal karaciğer} gibi parametreleri belirleme yöntemleri ve bu parametreler kullanılarak tümör dozu, normal karaciğer dozu, akciğer dozunun farklı yöntemlere göre hesaplanması açıklanmıştır.

Çalışmanın dördüncü bölümünde, farklı dozimetrik modeller ile hastalara uygulanacak maksimum Y-90 miktarları hesaplandı. Bu aktivite miktarlarının hastalara uygulanması durumunda kritik organların alabilecekleri doz miktarları hesaplandı. Sonuçlar tablo ve grafikler ile açıklandı.

En son bölümde yapılan çalışma ile ilgili bir değerlendirme bulunmaktadır.

Mayıs 2014, 78.

Anahtar kelimeler: Dozimetri, Yttrium-90, Karaciğer Kanseri, Radyonüklid Tedavi.

7. SUMMARY

MASTER OF SCIENCE

DOSIMETRIC CALCULATIONS OF Y-90 MICROSPHERE TREATMENT FOR PRIMARY AND METASTATIC LIVER TUMOURS

Handan TANYILDIZI

İstanbul University

Graduate School of Science and Engineering

Department of Physics

Supervisor : Prof. Dr. Baki AKKUS

Co-Supervisor : Prof. Dr. Mustafa DEMİR

In this study, it was aimed to estimate the radiation doses in inoperable liver metastasis and hepatocellular carcinoma patients treated by Y-90 microspheres by determining optimal dosimetry model.

The first chapter of study includes liver anatomy, features and tumors.

The second chapter of study comprises the significance of dosimetry in nuclear medicine, physical properties of Y-90 radionuclide, application of Y-90 radioembolisation treatment and hepatic toxicity caused by ionizing radiation which usually occurs in a case of overdoses delivering therapy .

In the third chapter of study, the criteria of patient selection for radionuclide therapy was described, the importance of dosimetric calculations for protecting healthy tissues and organs during treatment, and different dosimetry methods were discussed. Further It was described the patients groups appropriate to Y-90 radionuclide therapy. The dosimetric models of MIRD and Partition which based on mathematical calculations and mainly developed to protect healthy normal tissues and organs from unnecessary radiation were explained. Therefore, after suitable patients had been selected identifying parameters required for dosimetric calculations such as height, weight, tumor volume, liver volume, shunt ratio, tumor/normal liver ratio, (fractional uptake)_{tumor} , (fractional

uptake) _{normal liver} were clarified to generate calculations of tumor doses, normal liver doses, lung doses by using variable dosimetric methods.

In the fourth chapter of study, the maximum permissible amount of Y-90 activity, will be administered for treatment was calculated by different dosimetric models. In the other hand the amount of absorbed doses expected to be delivered to critical vital organs were calculated in depending on the magnitude of activity was applied to the patients. The results were demonstrated with tables and graphics.

In the last section, a review of study contains.

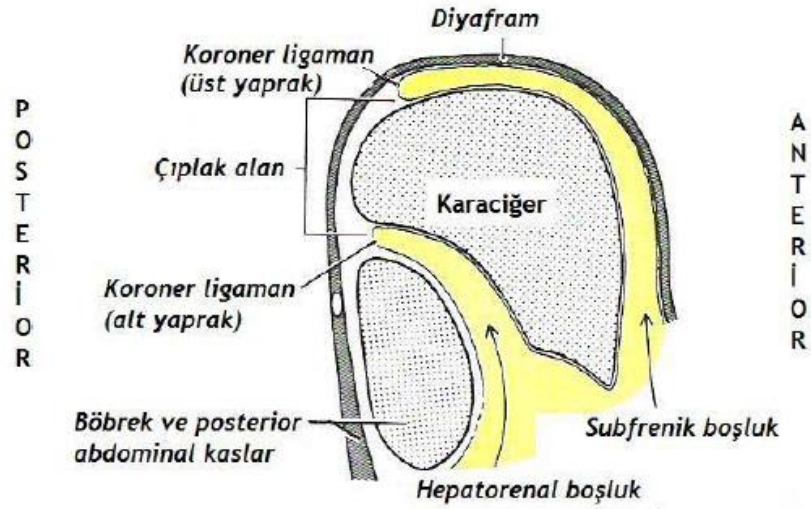
May 2014, 78.

Keywords: Dosimetry, Yttrium-90, Liver Cancer, Radionuclide Therapy.

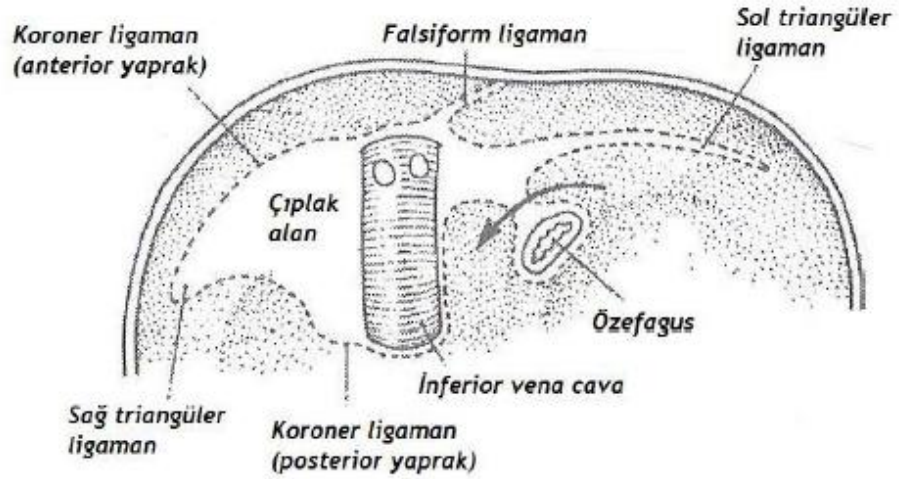
1. GİRİŞ

1.1. KARACİĞER ANATOMİK YAPISI VE GÖREVLERİ

Karaciğer, normal vücut ağırlığının yaklaşık 1/15'ini (1200–1600 gr) oluşturmaktadır. Karında sağ üst kadranı doldurur. Karaciğerin büyük bir bölümü göğüs kafesi ile korunmaktadır [1]. Karaciğer peritonla kaplı bir organ olmakla beraber safra kesesi yatağı, porta hepatis ve arka yüzeyde İnférieur Vena Cava (IVC)'nın sağ komşuluğundaki diyafram ile temas halinde olan bölge (çıplak alan) peritonsuzdur. Bu periton güçlü bir bağ dokusu halindedir ve bu şekilde Glisson Kapsülü olarak adlandırılan kapsülü oluşturur [1, 2]. Karaciğerin diafragmatik yüzey ve visseral yüzey olmak üzere iki yüzeyi vardır. Diafragmatik yüzey süperiorda sağ ve sol plevra ve akciğerlerle, ayrıca kalp ve perikard ile komşudur. Posteriorde IVC ve alt seviye kotları ile, anteriorde kot kenarları ve ksifoid çıkıntı ile ve sağ lateralde kotlar, sağ plevra ve akciğer ile komşuluk gösterir. Bütün bu komşu olduğu organlarla arasında diyafram vardır. Visseral yüzeyde ise komşu olduğu organlar kolon, sağ böbrek, sağ sürrenal bez, safra kesesi, duodenum, mide ve özofagusun abdominal parçasıdır [3]. Peritonun karaciğer üzerinden yansıdıktan sonra oluşturduğu katlantılara ligaman denir. Periton diafragmatik ve visseral yüzeyden ilerler ve posteriorde diyafram ile komşu olan çıplak alana geldiğinde kendi üzerinde dönerek sırasıyla anterior ve posterior koroner ligamanları oluşturur (Şekil 1.1). Bu iki yaprak şeklindeki ligaman sağda ve solda birleşerek sağ ve sol triangular ligamanları oluşturur. Anterior koroner ligaman karaciğer yüzeyi ile anterior karın duvarı arasında uzanan bir katlantı yapar ve falsiform ligamanı oluşturur. Falsiform ligaman karın ön duvarına, umblikusa ve diyaframa doğru uzanmaktadır. Bu ligamanın yaprakları arasında embriyojenik dönemde aktif olan umblikal venin kalıntısı olan yuvarlak ligamanı (ligamentum teres) oluşturur [1, 3]. Yukarıda tanımlanan koroner ligamanlar, triangular ligamanlar, falsiform ligaman ve ligamentum teres, karaciğeri diyafram ve karın ön duvarına asmaktadır [3] (Şekil 1.2).



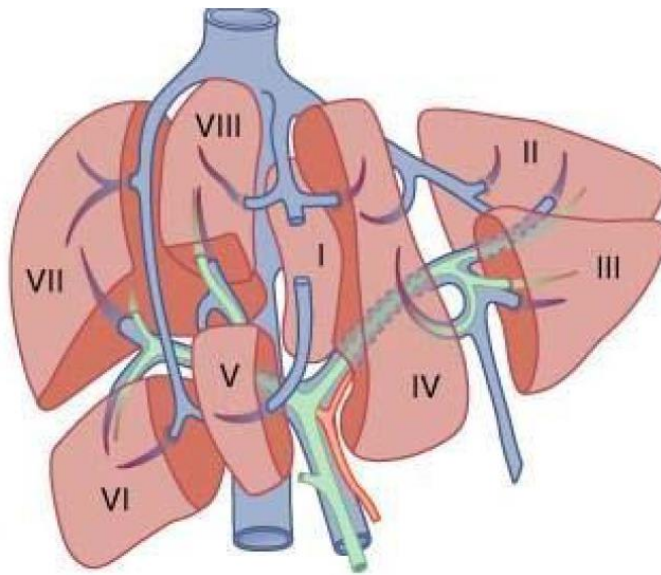
Şekil 1.1: Karaciğerin koroner ligamanları (Lateral görüntü).



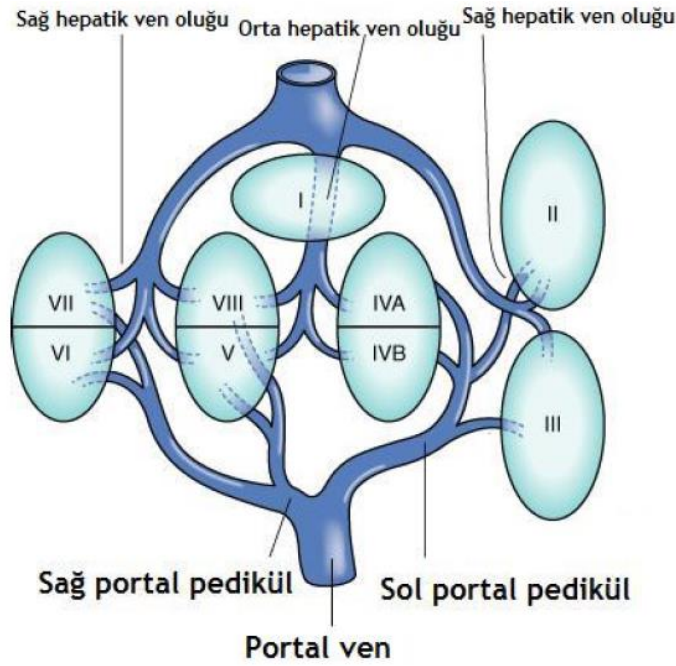
Şekil 1.2: Karaciğer ve ligamanlarının diyaframla ilişkisi (Karaciğer yerinden çıkarıldıktan sonraki görüntü).

Karaciğerin posterior tarafında sol portal ven ile sol hepatik ven arasında uzanan ve sinüs venosus'un kalıntısı olan ligamentum venosum bulunur [1]. Karaciğer üzerinden devam eden periton portal hilusuda içine alacak şekilde duodonuma ve mide küçük kurvaturuna doğru uzanır. Bu iki yapıya sırasıyla hepatoduodonal ve hepatogastik ligaman denir. Bu iki ligamana birlikte küçük omentum denir [3].

Karaciğerde gerçek sağ ve sol lob ayrımı IVC'nın sağ kenarı ile safra kesesi yatağı arasındaki düzlem ile olur. Bu hat Cantlie çizgisi olarak bilinir [1, 4]. Bu tip bir ayırım sadece karaciğerin mobilizasyonu veya basit girişimlerde anlamlı olabilmekte, daha komplike prosedürlerde yararlı olamamaktadır [5]. Modern anlamdaki segmental anatomik ayırım 1950'lerin sonlarında Couinaud, Goldsmith ve Woodburne tarafından tanımlanmıştır ve daha sonraki dönemde detayları bir çok yazar tarafından irdelenmiştir [6, 1, 7–9]. Karaciğerin fonksiyonel anatomisinde her biri kendi portal pedikülüne sahip sekiz segment bulunmaktadır. Ek olarak üç ana hepatik venin oluşturduğu oluklarla birbirinden ayrılan dört sektör tarif edilmektedir [6, 1, 8] (Şekil 1.3, 1.4). Sol lob inferior yüzünde görünür bir fissür bulundurur. Ligamentum teres bu fissür boyunca ilerler ve devamında falsiform ligamanın yaprakları arasına girer [1]. Segmenter anatomide dorsal segment olarak adlandırılan I nolu segmentin önemli anatomik özellikleri vardır. Caudat lob adını da alan bu segment üzerinde IVC'nın yerleştiği bir oluk bulundurur. Bu segmentin sağ tarafına sağ portal pedikülden veya ana portal venden kanlanma olurken sol tarafına sol portal pedikülden kanlanma olur [10, 11]. Arteriyel beslenmesi ve biliyer drenajı da hem sağ hem sol sektörel sisteme olmaktadır. Venöz drenajı ise direk olarak IVC'ya olmaktadır [1].



Şekil 1.3: Karaciğerin segmentleri.

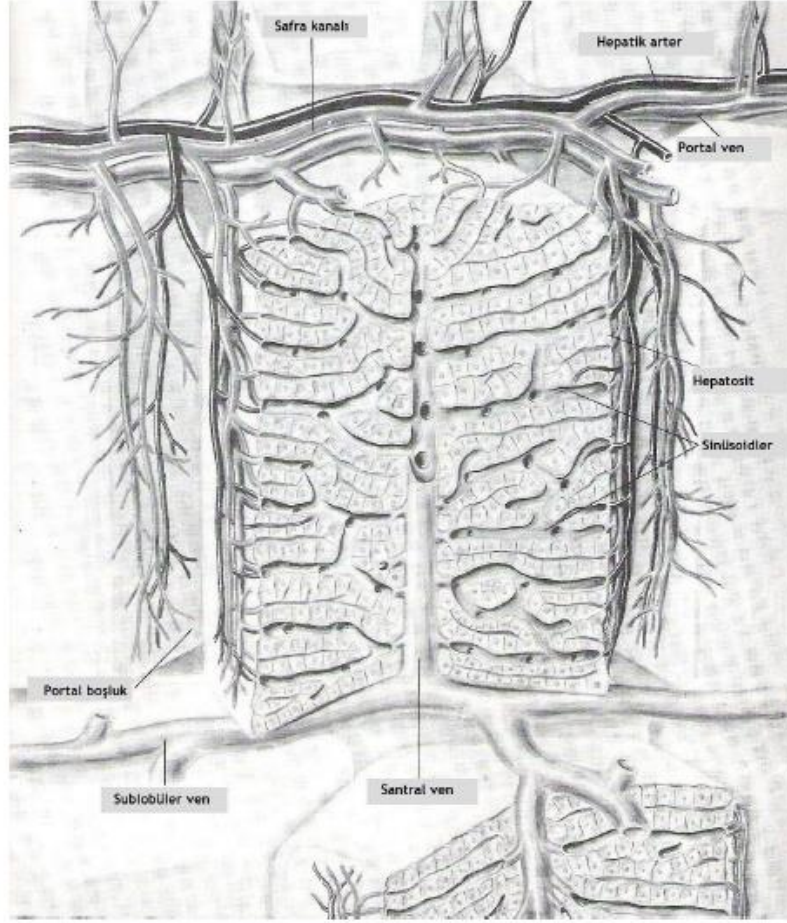


Şekil 1.4: Karaciğerin hepatik venlere göre sektörlere ayrılması.

Portal Ven, süperior mezenterik ven ile splenik venin pankreas boynu arkasında birleşmesi ile oluşan portal ven hepatik kanlanmanın %75'ini sağlamaktadır. Büyük oranda deoksijene kan taşımaya rağmen karaciğerin oksijenasyonuna katkısı %50 – 70 kadardır. Portal ven valf içermediği için düşük basınçta yüksek kanlanma sağlar. Ek olarak bu özelliği nedeniyle portal sistemin herhangi bir yerinden basınç ölçümü yapıldığında portal basınç ölçülmüş olacaktır. Portal ven 6–8 cm uzunluğunda ve yaklaşık 1 cm çapındadır [1, 2]. Karaciğere girmeden hemen önce sağ ve sol portal dalları verir ve daha distalde segmenter anatomiye uygun olarak dallanır [1, 12]. Hepatik arter, sistemik arteriyel kan taşır ve karaciğer kanlanmasının %25'ini, oksijenizasyonunun ise %30-50'sini karşılamaktadır. Ayrıca inferior frenik arterden ve gastroduedonal arterden de arteriyel beslenme olmaktadır. Hepatik arter çölyak trunkustan ayrıldıktan sonra süperior gastroduedonal ve sol gastrik dallarını verir ve arteria hepatica propria adını alır. Bu arterde karaciğere girmeden önce sağ ve sol hepatik arter dallarını verir [1]. Bu normal seyrin dışında, çölyak trunkus haricinde bir noktadan çıkan ve alışılmadık bir seyir izleyen artere aberran hepatik arter denir. Böyle aberran bir arter normal kanlanması olan bir segmenti besliyorsa aksesuar, ulaştığı segmenti besleyen tek arter ise replasan arter adını alır [13]. Hepatik arter sağ ve

sol dallarını verdikten sonra bağlansa bile interlober ve intersegmenter kollateraller sayesinde kanlanma yeterli seviyede kalmaya devam edebilir. Ancak bu kollaterallerin her zaman olmayabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır [3, 13]. Hepatik ve portal sistem arasında birbirine bağımlı bir basınç ilişkisi vardır. Portal basınç arttığında arteriyel basınç azalmaktadır [10]. Karaciğerin venöz drenajı üç ana hepatic ven ile IVC'ya olmaktadır. Sağ hepatic ven sağ lobun anterolateral ve anteromedial sektörlerini ayıracak şekilde bir olukta yer alır. Bu ven sağ karaciğerin büyük bir kısmını drene eder ve yaklaşık bir santimetre ekstrahepatik ilerledikten sonra IVC'nın sağ tarafına açılır. Orta hepatic ven sağ ve sol lobu ayırırken esas olarak IV nolu segmenti drene etmektedir. Sol hepatic ven de daha çok II ve III nolu segmentleri drene eder. Orta ve sol hepatic venler intrahepatik olarak birleşirler ve tek bir damar olarak IVC'ya sol taraftan açılırlar. Caudat lobun venöz drenajı ise bu sistemden bağımsız olarak direkt IVC'ya olmaktadır [1].

Karaciğerin temel yapısını hepatositler oluşturur. Bu epithelial kökenli hücreler karaciğerin en küçük yapısal birimi olan lobülleri oluştururlar. Lobüller yaklaşık 0,7 x 2 mm boyutlarında poligonal yapılardır. Sıçanlar da dahil olmak üzere birçok memelide her bir hepatic lobul diğerinden geniş bir bağ dokusu tabakası ile ayrılmaktadır. Ancak bu özellik insan karaciğerinde görülmez. Lobüller arasında çok yakın komşuluk vardır [14]. Lobüller arasındaki yakın komşuluğa rağmen her bir lobülün çevresinde bir portal boşluk bulunur. Bu boşlukta her bir lobül için 3-6 adet portal triad yer alır. Portal triad venül, arteriol ve safra kanalı içerir. Ek olarak lenfatiklerde bu portal boşlukta yer alır [14]. Lobülün ortasında bir santral ven yer alır ve hepatositler bu venden portal boşluğa doğru bir veya iki kat hücreden oluşan ışınal bir dizilim gösterir. Bu hepatosit dizileri arasında kapiller ağ içeren sinüsoidler bulunur (Şekil 1.5). Hepatositler ile kapiller endotel hücreleri arasında Disse aralığı bulunur. Hepatositlerin mikrovillusları bu aralığa uzanırken, kapiller endotel yüzündeki porlarda bu aralığa açılır. Bu özel porlu yapı sayesinde hepatositler ile kapiller damarlar arasında makromolekül transferi gerçekleşebilmektedir [14]. Sinüsoidler, kapiller endotelin luminal yüzeyinde mononükleer fagositler serisinden Kuppfer hücrelerini içerir. Ayrıca Disse aralığında A vitamini metabolizması ve depolanmasında etkinliği olan İto hücreleri bulunmaktadır [14]. Bu histolojik yapı nedeniyle karaciğer parankiminde oluşacak bir hasar ciddi ve uzun süreli kanamalara yol açmaktadır [15].



Şekil 1.5: Karaciğerin fonksiyonel en küçük birimi olan lobülün yapısı.

Karaciğer vücuttaki tüm sistemleri ilgilendiren önemli görevler üstlenmiştir. Karaciğerin temel görevleri şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Vasküler rezervuar fonksiyonu: Genişleyebilen bir organ olduğundan hepatic venler ve sinüsler içinde normalde var olan 450 ml'lik kan rezervuarına duruma göre ekstra 500 – 1000 ml daha kan ekleyebilir.
- 2) Filtre fonksiyonu: Portal sistemde bağırsaklardan gelen mikroorganizmalar hepatic sinüslerde bulunan makrofajlar (Kupffer hücreleri) aracılığı ile filtrelenmiş olur.
- 3) Metabolik fonksiyonu: Karaciğer karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında kritik görevler gerçekleştirir. Aynı zamanda vitamin,

mineral ve enerji yedeği oluşturacak glikojen gibi maddelerin depolanmasında ve koagölasyon faktörlerinin sentezinde de görev alır.

- 4) Detoksifikasyon fonksiyonu: Dışarıdan alınan ilaçların, dışarıdan alınan veya endokrin sistemde üretilen hormonların fazlasının veya kalsiyum gibi minerallerin fazlasının detoksifikasyonunu veya safra ile atılımını sağlar.
- 5) Sekretuar fonksiyonu: Safra üretimi ve gastrointestinal sisteme aktarılması işlevi vardır. Bu şekilde sindirim sistemi içinde de görev alır. Bu fonksiyonları nedeniyle insan biyokimyası biliminin odağında bu organ vardır [16].

Karaciğer bir çok biyokimyasal fonksiyon gerçekteşirdiğinden, bu fonksiyonların bir tek laboratuvar verisi ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu amaçla “Karaciğer Fonksiyon Testleri” olarak adlandırılan bir çok test kullanılır [17].

Serum bilirubini, bilirubin eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan hemoglobinden türeyen endojen organik bir anyondur. Orijinal Van Der Bergh metodu ile bilirubin düzeyleri ölçülebilir. İndirek bilirubin karaciğerde konjugasyona uğramamış olan bilirubin fraksiyonudur ve serumdaki artışı ya endojen olarak üretimindeki fazlalığı veya karaciğerin konjugasyon mekanizmasının bozulduğunu gösterir. Direkt bilirubin ise karaciğerde konjugasyona uğramış ve suda çözünebilen bilirubin fraksiyonudur. Serum seviyesindeki artışı ya intrahepatik salınımında ya da konjuge olmuş bilirubinin hepatositlerden geri akıma uğradığını (kolestaz) gösterir [17]. İdrar bilirubini, indirekt bilirubin ve albumine çok sıkı bir şekilde bağlanarak taşındığından glomerular filtrasyona uğramaz. Direkt bilirubinin serumda artmasına neden olan hepatobiliyer hastalıklarda idrarda direkt bilirubin varlığı görülür ve her zaman patolojiktir [17].

Ürobilinojen, idrarda ürobilinojen varlığı hepatoselüler disfonksiyonu gösteren bir bulgudur [17].

Amino transferazlar, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) hepatoselüler nekrozu gösteren ve en sık kullanılan testlerdir. ALT primer olarak karaciğerde bulunurken AST kalp, iskelet kası, böbrek ve beyin gibi birçok dokuda da bulunmaktadır [17]. AST'nin sitozolik ve mitokondrial izoenzimleri mevcuttur [18]. Mitokondrial AST miyokard infarktüsü gibi geniş nekrozlarda ve kronik karaciğer

hastalıklarında artar [19]. AST/ALT oranının da klinik anlamı vardır. Viral hepatitlerde, kronik aktif hepatitte, kolestatik hepatitte ve toksik hepatitlerde $AST/ALT < 1$, sirozda ise $AST/ALT > 1$ 'dir [17, 20].

Alkalin Fosfataz (ALP), karaciğerde safra kanallarının mikrovilluslarında ve hepatositlerin sinusoidal yüzünde bulunur [21]. Karaciğerde alkalin fosfatazın iki farklı formu vardır. Sağlıklı insanlarda sirkülasyondaki ALP'nin kaynağı karaciğer ve kemiktir [22]. Yüksek alkalin fosfataz seviyeleri kolestatik hastalıklarda görülür. Safra akımının intrahepatik veya ekstrahepatik olarak engellendiği durumlarda yükselir ve artış derecesi ile tıkanıklığın seviyesi arasında ilişki yoktur [17].

γ -Glutamil Transpeptidaz (GGT), bu enzim bir membran glukoproteinidir. Karaciğer ile birlikte böbrek, pankreas, bağırsak ve prostatta bulunur. Dört yaşından önce ve 60 yaşından sonra fizyolojik olarak yüksek bulunabilir. Bu enzim özellikle ALP yüksekliğinin de kaynağın karaciğer ya da kemik olduğunun ayırımında yararlıdır. GGT karaciğer hastalıklarında yükselirken kemik hastalıklarında normal kalır [17].

Diğer enzimler, daha az kullanılan enzimlerden kolestatı gösterenler 5'nükleotidaz ve lösin aminopeptidazdır. Glutamat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz, laktat dehidrojenaz ve sorbitol dehidrojenaz da karaciğer hastalıklarında değerleri değişen enzimlerdir [17].

Karaciğer birçok serum proteininin ana kaynağıdır. Albumin, fibrinojen, koagülasyon faktörleri ve globulinler karaciğerde sentezlenir [11].

Albumin-Prealbumin, Albumin karaciğerde sentezlenen en önemli proteindir ve hepatic fonksiyonun en değerli belirteçlerindedir. Yarı ömrü 20 gün olduğundan akut karaciğer hastalıklarında güvenilir değildir. Prealbuminin yarı ömrü kısa olduğundan albumin seviyesindeki değişiklikler hakkında ön bilgi sağlar. Özellikle ilaçlara bağlı hepatotoksitite değerlendirmesinde önemlidir [17].

Protrombin zamanı (PT), Koagülasyon proteinlerinin 11 tanesi karaciğerde sentezlenir. Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında PT artışı prognostik değer taşır. Artışı kötü prognozu gösterir [17].

Diğer proteinler, Karaciğer hastalıklarını gösteren diğer proteinler alfa fetoprotein, alfa 1 antitripsin, prokollajen III'dür [17].

1.2. KARACİĞER TÜMÖRLERİ

Karaciğer hepatosit, bilier epitelyum, vasküler endotel, kupffer hücresi, stellat hücreler (ito hücreleri), lenfoid hücreler ve nöroendokrin hücreler gibi değişik hücre gruplarından oluşmaktadır. Bu hücrelerin herhangi birinden benign veya malign tümör oluşabilmektedir [23]. Karaciğer tümör dağılımları Tablo 1.1' de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1.1: Karaciğer tümörlerinin dağılımı.

Malign tümörler	Benign tümörler
- Primer	
➤ Epitelyal	➤ Epitelyal
✓ Hepatosellüler kanser (HSK)	✓ Hepatosellüler adenom
✓ Fibrolamellar kanser	✓ Fokal nodüler hiperplazi
✓ Hepatoblastom	✓ Hepatoblastom
✓ Kolanjiosellüler kanser	✓ Bilier kanal adenomu
✓ Kistadeno kanser	✓ İntrahepatik bilier papillomatozis
✓ Karsinoid tümör	✓ Nodüler rejeneratif hiperplazi
➤ Mezodermal	➤ Mezodermal
✓ Hemanjiosarkoma	✓ Hemanjiom (Kavernöz)
✓ Epitelyal hemanjioendotelyoma	✓ İnfantil hemanjioendotelyoma
✓ İndiferansiye sarkom	
✓ Lenfoma	
- Metastatik	

Çalışma grubumuz primer malign karaciğer tümörlerinden hepatosellüler karsinom ve metastatik karaciğer tümörlü hastalardan oluştuğu için grubun özellikleri aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Hepatosellüler karsinom (HSK) karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür [24, 25]. Dünya genelinde insidansı yılda 500.000-1.000.000 olup, her yıl 600.000 ölüme neden olmaktadır [26]. Dünya milletleri arasında HSK görülme sıklığı açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. HSK olgularının çoğu Asya'da özellikle de Doğu Asya'da görülmektedir. Bu bölgelerde 20/100.000 olacak şekilde yüksek insidanslar saptanmıştır [27]. ABD, Kanada, İngiltere'de oran düşük olup erkeklerde yaklaşık 100.000 de 1.5, kadınlarda yaklaşık 100.000 de 0.5 civarındadır. Tüm dünya üzerinde 5:1 gibi bir oranda belirgin bir erkek hakimiyeti vardır. Bu durum erkeklerdeki artmış alkolizm, hepatit B prevalansı ile ilişkilidir [24, 25].

Genel olarak risk faktörleri arasında viral nedenler (kronik hepatit B ve hepatit C), alkol ve aflatoksin gibi toksik maddeler, diyabet, yağlı karaciğer hastalığı ve herediter hemokromatozis gibi metabolik durumlar ile primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi immünite ile ilişkili durumlar vardır [28]. HSK nedeniyle karaciğer rezeksiyonu uygulanan hastalarda 5 yıllık ortalama yaşam süresi %30'dur. Rezeksiyon yapılamayan HSK hastalarında ortalama yaşam süresi 3-6 ay olarak bildirilmektedir [29]. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun hepatosellüler karsinoma yol açmasında fibrozis ve hepatik proliferasyonun takip ettiği nekroinflamasyon önemli bir etkidir. Kromozomal çalışmalarda HBV Deoksi-ribonükleik asit (DNA) 'in tümör hücreleri ve etraftaki sağlam hücre genomlarına integre olduğu belirlenmiştir. Bu durum kronik sağlam taşıyıcılarda da gösterilmiş ve bu kişilerde HSK gelişme riski normal kişilere göre 100 – 360 kat fazla bulunmuştur. HBV enfeksiyonunun HSK gelişimindeki rolünü belirlemek için takibe alınan 3500 asemptomatik kronik taşıyıcıdan 61 tanesinde 3 ila 5 yıl sonra HSK geliştiği saptanmıştır. Diğer bir olasılıkta HBV'nin direkt karsinojen olmadığı ve aflatoksin gibi malign değişiklikler yapan ajanların etkisini stimüle ettiği [30]. Hepatit C virüsü (HCV) batı Avrupa ve kuzey Amerika ülkelerinde HSK için en önemli risk faktörüdür. HCV post transfüzyonel hepatitin en önemli nedenlerindedir [31]. HCV ile enfekte olan hastaların %80'inde hastalık kronikleşir [32]. HSK gelişimini etkileyen diğer faktörler arasında aflatoksinler sayılabilir. *Aspergillus flavus* ve *aspergillus parasiticus* tarafından üretilen mantar toksinleridir. Aflatoksinler deney hayvanlarında oldukça karsinojendirler ve önemli oranda yer fıstığında bulunurlar. Bunlar arasında özellikle Aflatoksin B1'in karsinojen olduğu ispatlanmıştır [33,34]. Deneysel klinik çalışmalarda, HSK patogenezinde hem erkek hem de kadın seks hormonlarının rolü olduğu ileri sürülmektedir. Oral kontraseptif uygulanması sıçanlarda hepatomaya yol açmakta ve ratlarda karsinogenezisi başlatmaktadır [35]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar diyabet hastalığının da HSK için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Amerika'da yapılan bir çalışmada kronik HCV veya HBV enfeksiyonlarının varlığı, alkolik karaciğer hastalığı veya diğer nedenlerle gelişen sirozdan ayrı olarak diyabetin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Diyabet bu çalışmada HSK riskini 2 ya da 3 kat arttıran bir faktör olarak değerlendirilmiştir [36].

HSK morfolojik olarak 3 formda izlenebilir:

- 1) Belirgin hepatomegali oluşturan, soliter masif tümoral kitle.

2) Daha az hepatomegali oluşturan, karaciğer yüzeyinde multipl nodüller.

3) Zeminde bulunan sirozun ayırıcı tanısını güçleştirecek şekilde tüm karaciğerin diffüz infiltrasyonu.

En sık rastlanılan şekli nodüler paterndir. Genelde bir tane dominant nodül ve etrafında bir ya da daha fazla sayıda satellit nodüllerden oluşur. Masif patternde karaciğer lobunun büyük bir kısmını ya da tamamını içeren ayrı olarak seçilebilen kitle mevcuttur. Diffüz patern en az görülen formdur ve hemen her zaman sirozla ilişkilidir [37].

Son yıllarda tümör ekspansiyon oluşturan ve invazyon yapan iki gruba ayrılmıştır. Histolojik olarak invaziv tip kötü, ekspansif tip iyi diferansiye karsinomlardır. Ekspansif tip tümörler iyi sınırlı olup kapsül formasyonu gösterirler. Stromadan fakir büyük tümörlerde nekroz ve kanama sıktır. Bazı tümörler yağlı dejenerasyon gösterebilirler. Portal vende olguların %34-70'inde tromboz bildirilmektedir. Daha az oranda IVC ve hepatic venlerde de tromboz görülebilmektedir [38].

Sinüzoid endotel hücrelerinde izlenen kapillarizasyon sirotik karaciğerde özellikle displastik nodüllerde artmış olarak izlenmektedir. Bu nedenle kapillarizasyon HSK'da tümör karsinogenezinin bir parçası olarak düşünülmektedir [39]. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), HSK oluşumunda yer alan en önemli anjiogenetik faktörlerden biridir. HSK diferansiyasyonu ile yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. HSK'da artmış VEGF ekspresyonu artmış mikrodamar invazyonu ve metastazla ilişkili olduğundan kötü prognoz göstergesidir [40].

HSK'nın bir alt tipi olan fibrolamellar hepatosellüler karsinom, HSK'un histolojik bir subtipidir. HSK'ya göre daha genç ve altta yatan karaciğer hastalığı olmayan popülasyonda izlenir. Prognozu HSK'ya göre çok daha iyidir. Sirotik olmayan karaciğerlerde daha sık oluşur ve genellikle tek bir kitle olarak bulunur. Fibrolamellar tip HSK'lar sıklıkla ortasında nekrotik skar alanı içeren, iyi sınırlı ve kapsüllü lezyonlardır [41]. Bu hastalarda serum alfa fetoprotein düzeyleri yükselmez. Bazı olgularda ise hafif yükseldiği nadiren ise belirgin yükselmelerin olabildiği görülmüştür [42-44]. Beş yıllık sağ kalım oranı %60'tır [44].

Metastatik karaciğer tümörleri, akciğerden sonra en sık metastatik tümördür. Karaciğerin en sık görülen malign tümörü olan metastazlar genellikle gastrointestinal sistem (GİS), meme, akciğer karsinomlarında karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1.2). Kolon karsinomlu olguların %50'sinde pankreas karsinomlu olguların %75'inde karaciğer metastazı olabilir. Primer tümöre girişim için yapılan laparotomi esnasında %10-25 hastada kolorektal kanser metastazı saptanmaktadır [45]. Kolorektal kanserli hastaların, hayat boyu yaklaşık %60'ında karaciğer metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm karaciğer metastazı nedeniyledir [46-48].

Tablo 1.2: Karaciğer metastazı yapan tümörler ve metastaz oranları.

Primer tümör	KC metastaz oranı (%)
Kolon	56
Pankreas	70
Mide	44
Ösefagus	30
Akciğer	42
Meme	53
Böbrek	24
Prostat	13
Melanoma	50

Metastatik tümörler, portal venöz sistemle, hepatik arteriyel sistemle, lenfatik sistemle ve çevre organlardan direkt yayılım şeklinde karaciğere 4 farklı yolla ulaşabilirler. Karaciğere metastazlar en sık venöz sistem yoluyla ortaya çıkar. Portal venin drene ettiği organların yaklaşık yarısında karaciğer metastazı görülür. Drenajı portal yolla olmayan organların tümörlerin de karaciğer metastazı yaptığı görülebilmektedir. Primer meme ve akciğer tümörleri portal drenaj göstermemelerine rağmen karaciğere metastaz yapabilirler. Karaciğer metastazları vaskülaritelerine göre hipo ve hipervasküler metastazlar olarak değerlendirilebilirler [49, 50].

Hipovasküler metastazlarda karaciğer metastazlarının çoğu normal parankime göre hipovaskülerdir. Bunlardan kolon, meme, akciğer ve pankreas karsinomu metastazları en tipik olanlarıdır. Bunlar kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) de hipodens, dinamik

BT de santrali hipo etrafı hiperdens ya da homojen hipodens olarak izlenirler. Onuncu dakikada izodens hale gelirler.

Hipervasküler metastazlar, pankreas endokrin tümörleri, malign feokrositoma, karsinoid tümör, renal hücreli karsinom (RCC) ve tiroid karsinom metastazları hipervasküler özellikte metastazlardır. Karaciğer metastazları primer tümörle ilişkili olarak değişik zamanlarda gözlenebilirler. Primer tümörle aynı zamanda, İleumun karsinoid tümöründe olduğu gibi primer lezyon şüphesi olmaksızın erken dönemde, Oküler melanomda olduğu gibi primer tümörün çıkarılmasını takiben geç dönemde metakronöz şekilde olabilir [49].

Metastatik tümörün büyüme paterni sıklıkla orjinal lezyondan daha hızlıdır. Mitotik sayımlar göstermiştir ki metastatik karaciğer tümörlerinde aktivite, ekstrahepatik primer lezyondan 5 kat daha büyüktür. Metastazların saptanmasında tümöre bağlı bazı faktörler bulunmaktadır. Bunlar histoloji, nekroz, kalsifikasyon, tümör içindeki vasküler ve interstisyel kompartmanların oranı ve lezyon büyüklüğüdür. Tümör içindeki vasküler/interstisyel kompartman oranı lezyonun BT de saptanabilmesini sağlayan en önemli faktördür. Yoğun nekroz içeren metastatik sarkomlar ve koryo karsinomlardır. Kalsifikasyonlar ise kolon ve overin müsinöz adenokarsinomlarında görülmektedir [49, 50].

Karaciğer metastatik kolorektal kanserde en çok etkilenen organdır. Tedavi görmemiş metastatik kolorektal kanserli hastaların ortalama yaşam süresi 6-12 ay iken, 5 yıllık sağ kalım oranı %1 olarak bildirilmiştir [29]. Stagnl ve arkadaşlarının karaciğer metastazlarına müdahale edilmemiş 480 vakalık serilerinde ortalama sağkalım oranını 1 yıl için %31.2, 2 yıl için %7.9, 3 yıl için %2.6 ve 4 yıl içinse %0.9 olarak bildirmişlerdir. Sağkalıma etki eden faktörler ekstrahepatik ve mezenterik lenf nodu varlığı, tutulan segmentin hacmi, karsinoembriyonik antijen (CEA) seviyesi ve hastanın yaşıdır [51, 52].

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET) yavaş büyüyen, hormon salgılayan malignitelerin nadir görülen, heterojen bir gruptur. GEP-NET; midgut, mide, appendiks, rektum ve ince bağırsak kaynaklı karsinoid tümör ya da pankreas adacık

hücresi (örn, gastrinoma, insülinoma, glukagonoma, somatostatinoma ya da vazoaktif-intestinal-polipeptidoma) orjinli olabilir. Karsinoid tümörlerin %40-70 kadarı ileumdan kaynaklanır ve çoğunlukla karaciğer metastazı ile birlikte dir. Eğer karsinoid tümörler karaciğere metastaz yaparsa yıkılamayan vazoaktif aminler (özellikle serotonin) diyare, flushing, bronkokonstriksiyona ve sağ kalp kapakçığı yetmezliği ile karakterize karsinoid sendroma sebep olur [53, 54].

Nöroendokrin tümörlerin (NET) karaciğer metastazı yapması tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Apendiks karsinoidi ve insülinomalar çok nadir; ancak diğer adacık hücre tümörleri (Glukagonoma gastrinoma) ve ince bağırsak karsinoidleri %40 oranında karaciğer metastazı yapar. Tedavi görmemiş NET metastazlarında sağkalım kolorektal kanser metastazlarına göre daha uzundur, ortalama yaşam süresi 20-24 aydır. GEP-NET'te tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Karaciğerde agresif lokal tedaviler, semptomatik kontrol ve sağkalımda gelişmeye neden olmuştur. Kemoterapinin ilave faydası hakkında ortak bir fikir birliği yoktur [53, 55, 56].

1.3. Y-90 RADYOMİKROKÜRE TEDAVİSİ

Primer veya metastatik kanserlere bağlı rezeke edilemeyen tümörler her yıl dünya üzerinde çok sayıda hastada önemli derecede acıya ve sonuçta ölüme neden olmaktadır. Karaciğer tümörleri için radyoembolizasyon olarak adlandırılan yttrium-90 (Y-90) tedavisi ilk klinik çalışmaları 1960'lı yılların başlarına tarihlenmekle birlikte son 10 yıldır gittikçe daha yaygın bir biçimde kullanılmaktadır [57]. Karaciğer tümörlerinin transarteriyel tedavisi 30 yıldır uygulanmaktadır. Kemoembolizasyon ilk kez 1970'li yılların sonlarında kullanıma sunulmuştur; günümüzde transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) kontrol altına alınamayan primer HSK veya başlıca kolorektal karsinomun neden olduğu karaciğer metastazı olgularında yaygın kabul gören bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif mikro kürelerin transarteriyel olarak infüze edilmesinden oluşan ve daha yeni bir yöntem olan radyoembolizasyonun rezeke edilemeyen karaciğer tümörlerinde umut vaat ettiği bildirilmiştir [58-63]. Hepatik arteriyel yaklaşımın terapötik avantajı karaciğerin benzersiz ikili damar kaynağına sahip olmasından gelmektedir. Karaciğer tümörlerinin %80-100'ünün kanlanmasının hepatic arterden sağlandığı bilinmektedir

[64]. Radyoembolizasyon bu nedenle karaciğere yönlendirilmiş transarteryal terapi avantajına sahiptir.

SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Lane Cove, Avustralya) ile Y-90 mikroküre radyoembolizasyonu Nisan 2008 tarihinde Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Bu tarihten itibaren bir çok hastada ameliyat şansı bulunmayan HSK tedavisi için Y-90 mikro küre yöntemi uygulanmıştır. Bu çalışmada Y-90 tedavisi öncesinde hastanın durumunun değerlendirilmesi ve farklı dozimetri modellerine ait elde edilen sonuçlar sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

1.4. NÜKLEER TIPTA Y-90 DOZİMETRİSİ

Y-90 radyomikroküre gibi beta yayıcı radyoizotoplarla işaretli somatostatin analogları ile gerçekleştirilen Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT), primer ve metastatik tümörlerin tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Radyoterapi uygulamalarında da olduğu gibi bu tedavide de temel amaç, sağlıklı doku en az radyasyon hasarına uğrarken tümöre en yüksek hasarın verilmesini sağlamaktır. Y-90 radyomikroküreler tümörü ışınlarken bir yandan da çok yüksek enerjisi nedeniyle çevre normal karaciğer dokusunu ve vaskülerite ile akciğere bağı varsa akciğeri ışınlar. Bu nedenle, Y-90 radyomikroküre tedavisi için hastalara verilebilecek en yüksek aktivite miktarını sınırlayan iki organ normal karaciğer ve akciğerdir. Bu organlar yüksek doza bağlı olarak toksisiteye girebilmekte, hasar görebilmektedir. Dolayısı ile güvenli tedavi için hasta dozimetrisi oldukça önemlidir ve işlemin hastaya spesifik olarak yapılması gerekmektedir. Uygunsuz yapılan bir dozimetri çalışmasında hasta ya düşük radyasyon nedeniyle tedavi edilemez ya da yüksek radyasyon nedeniyle karaciğer toksisitesiyle kaybedilir.

Radyoterapiden alınan kaynaklara göre 30-35 Gy'i aşan karaciğer dozları, ancak hacimsel tümör-karaciğer oranı $\leq 30\%$ olması şartı ile sınırlandırılmalıdır [65]. Akciğer dozu < 12 Gy olarak belirlenmiştir [66].

1.5. AMAÇ

Bu çalışmada; Hepatosellüler Karsinoma teşhisi konularak İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesine gönderilen ve tedavi için Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na başvuran hastalara yönelik spesifik dozimetri yapılması, dozimetri sonucuna göre hastalara uygulanacak Y-90 miktarının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL KISIMLAR

2.1. Y-90 RADYOMİKROKÜRENİN FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ VE İLAÇ FORMU

Y-90'ın yarı ömrü 64.2 saat ve ortalama doku penetrasyonu 2.5 mm'dir. Stabil zirconium-90'a bozunduktan sonra kararlı, parçalanamaz mikro küreler olarak karaciğer içerisinde kalır [67].

Ticari olarak TheraSphere® (MDS Nordion, Ottawa) ve SIR-Spheres® (Sirtex Medical Limited, Lane Cove, Australia) olmak üzere iki çeşit Y-90 ürünü temin edilebilir.

TheraSphere®, hepatik neoplazi tedavisi için hepatik arterden kateterle karaciğere giriş yapmak için planlanmıştır (Sarah Chandler, Medical Devices Bureau, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2007 Jul 25). Radyasyon tedavisinde kullanılmak üzere 1999 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından insan için kullanım izni [68] olarak, hastalarda cerrahi veya transplantasyon için bir neoadjuvan olarak kullanıldı [69]. 1998 yılında da Avrupa birliği ülkelerinde pazara çıktı [69].

Bir süre sonra FDA, SIR-Spheres®'in karaciğere metastaz yapan kolorektal kanser tedavisinde kullanmak üzere pazara girmesini onayladı [70]. SIR-Spheres ileri inoperable karaciğer kanseri olan hastaların tedavisi için 1998 yılında Avustralya'da, 2002 yılında da Avrupa Birliği'nde onay aldı (Heather Winslade, Sirtex Medical Ltd., Lane Cove, Australia: personal communication, 2007 May 6).

TheraSphere® ve SIR-Spheres®, temelde Y-90 beta yayıcı radyoterapötik ilaçlar olsalar da fiziksel özellikleri, etki mekanizmaları ve uygulamaları farklıdır.

TheraSphere cam mikro kürelerden oluşan Y-90 bileşenidir. Her bir cam mikro kürenin ortalama çapı 25 µm olup yaklaşık olarak 2,500 Bq aktivite içerir. Karaciğer için önerilen radyasyon dozu 80 Gy ile 150 Gy absorbe doz arasında olmasıdır ve bu doz aralığı hedef karaciğer doku kütesine, karaciğer siroz varlığı ve derecesine bağlı olarak değişir. Verilecek doz akciğere vasküler şant için ayarlanabilir olmalıdır [71]. Bir tedavide verilebilecek mikro küre sayısı 1-8 milyon arasında değişmektedir. Bu işlem, ana hepatik arterde tıkanmaya yol açmaz [72]. TheraSphere® uygulama merkezine 0.6 mL steril su bulunan bir vial içinde, akrilik bir dış kalkan ile zırhlama sağlanmış olarak teslim edilir. TheraSphere®, 3 GBq ile 20 GBq arasında değişen 6 farklı doz seçeneğiyle satılır ve her bir gönderilen doz tek kullanımlıktır.

SIR-Spheres® resin formda olan Y-90 bileşenidir. Mikrokürelerin çapları 20 µm ve 60 µm arasında değişirken yaklaşık olarak 50 Bq aktivite içerir. Kurşun zırh ile korunan Y-90 flakon, steril 5 mL su içinde 40.000.000-80.000.000 arasında mikroküre içerir. Vial tedavinin planlandığı tarihte 3 GBq'e kalibreli gelir, ancak flakon aktivitesinin doz kalibratörü ile doğrulanması gerekir [73, 74]. SIR-Spheres® için yapılan dozimetri tümör ağırlığına [74] veya radyasyon pnömonisine neden olabilecek hastalar için ayarlanabilir vücut yüzey alanı metoduna [72] bağlıdır.

2.2. SİNTİGRAFI TEKNİKLERİ, SPECT, SPECT/BT VE PET/BT

Sintigrafi teknikleri temelde dinamik ve statik olmak üzere ikiye ayrılır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün organ tarafından tutulumunu ve atılımını fonksiyonel olarak dinamik sintigrafi inceler. Radyofarmasötik enjekte edilirken cihaz dedektörüne pozisyonlanan organın görüntüsü eş zamanlı olarak kaydedilir. Organ sabit pozisyonda tutulurken görüntüler zamana bağlı olarak seriler halinde kaydedilir. Bu seri görüntülerin ilgi alanları (ROI) bilgisayarda çizilir. ROI içindeki sayımlar ile zaman arasındaki değişim bilgisayara çizdirilerek organın fonksiyonu görülür.

Statik sintigrafi tekniği ise organların boyut, yer ve şeklinin araştırılması ve organ fonksiyonlarının göreceli farklılıklarını değerlendirmek amacıyla uygulanmaktadır.

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), bilgisayarların gama kameralara bağlanmasıyla birlikte rekonstrükte imajların elde edilmesi mümkün olmuştur. SPECT teknikleri iki boyutlu görüntülerin her setinden üç boyutlu görüntülerin elde edilmesine olanak sağlar. Bunun için sintilasyon kamerasının hasta etrafında dönmesi ve her bir dönüş açısında veri toplaması gereklidir. Tüm açılardan verilerin toplanması tamamlanıncaya kadar bu işleme devam edilir. Her bir görüş açısından alınan veriler bilgisayarda saklanır. Bilgisayardaki rekonstrüksiyon programları kullanılarak görüntünün yeniden elde edilmesi sağlanır. Daha sonra görüntü üzerinden istenilen kesitlerde tomografik dilimler alınarak klinik yoruma gidilir [75].

SPECT/BT fonksiyonel ve anatomik hasta bilgisini tek bir görüntüde yakalayabilen hibrit görüntüleme teknolojisidir. Günümüz modern nükleer tıp görüntüleme teknolojisinin son ürünlerinden biri olup iki ayrı gantride SPECT ve BT birleştirilmiştir. Hasta masası her iki sistemde ortak olup tamamen bilgisayar kontrollüdür. Çekimlerde hastanın üzerindeki aktivite BT görüntülerini etkilemez. Bu nedenle önce SPECT ya da BT çekimi alınabilir. Çekimler ayrı ayrı bilgisayar hafızasına kaydedilir. Sonra BT görüntülerinden elde edilen atenüasyon düzeltme katsayıları SPECT görüntülerine uygulanır. Daha sonra düzeltilmiş SPECT görüntüleri ile BT görüntüleri çakıştırılır. Bu çakıştırma işlemine füzyon denir. SPECT görüntülerinde sintigrafik ayırımı yapılamayan organların füzyon görüntüsünde sintigrafik ayırımı daha kolay ve doğru olarak yapılmaktadır [75].

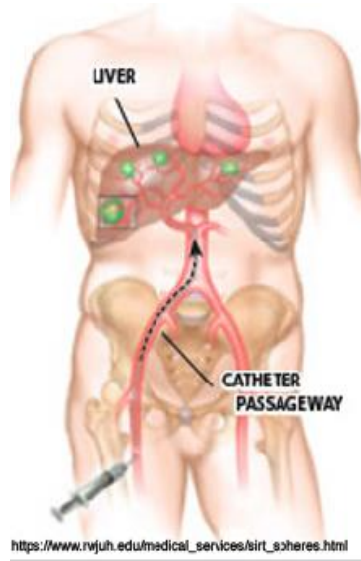
Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 511 keV enerjili anihilasyon fotonlarının deteksiyonu prensibine dayanan modern bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. SPECT tekniğinde tek doğrultuda yayılan gama fotonu detekte edilirken, PET tekniğinde aynı anda aynı yerde oluşan ve zıt doğrultuda yayılan fotonlar detekte edilmektedir.

Pozitron, pozitif yüklü bir elektrondur. Yolu üzerinde bir elektrona çarpınca, kütlelerin enerjiye dönüşümü olayı gerçekleşir. Çarpışan kütleler yok olurken, 511 keV enerjili iki adet anihilasyon fotonu birbiriyle 180° açı yaparak zıt doğrultuda salınırlar. Bu olaya anihilasyon (yok olma), oluşan fotonlara da anihilasyon fotonları denir. Anihilasyon fotonlarının birbiri ile 180° zıt doğrultuda yayıldığı sanal hat LOR (eş cevap eğrisi) olarak adlandırılır. PET kamerada fotonları detekte etmek için iki dedektör karşılıklı

olarak yerleştirilir. Aynı anda zıt doğrultularda yayılan iki anihilasyon fotonunu eş zamanlı olarak detekte eden sistemlere anihilasyon koinsidans deteksiyon sistemi de denir. Nükleer tıp görüntülerinde saçılmış fotonların olumsuz etkileri kaçınılmazdır. PET görüntülemeye koinsidans tekniği ile bu durum önemli ölçüde giderilmiştir. Sistem LOR hatları boyunca karşılıklı gelen fotonları belirler. Koinsidans devresine belli bir zaman aralığında gelen fotonlar gerçek foton olarak algılanır. Bu süreden önce veya sonra koinsidans devresine gelen fotonlar gerçek olmayan (random) sinyal olarak algılanır. Koinsidans devrelerine LOR hatları boyunca giden fotonlar gerçek data olarak kaydedilir. Dedektör görüş alanı içinde farklı noktada meydana gelen anihilasyon olayından sonra koinsidans çalışan dedektörlere farklı zamanlarda ulaşan fotonlar random olarak değerlendirilir. Random sayımlarının oluşturduğu görüntü bilgisayar aracılığı ile gerçek sayımların oluşturduğu görüntüden ayırt edilebilir [75].

2.3. Y-90 İLE RADYOEMBOİLİZASYON TEDAVİ UYGULAMASI

Bir hasta radyoembolizasyon için aday olarak belirlendikten sonra rutin uygulama başlangıçta bir anjiyografik değerlendirme yapılmasıdır. Öncelikle anatomik varyantların ortaya çıkarılması ve ekstremitik damarların kapatılıp hepatik dolaşımın izole edilmesi için hepatik arter anatomisi belirlenmelidir [76].



Şekil 2.6 : Y-90 radyoembolizasyon tedavi uygulama şeması.

Abdominal aortografinin ardından üst mezenterik artere girilerek buradan köken alan aksesuar veya replase hepatic arterlerin bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Portal venin durumunun ve açık olup olmadığının değerlendirilmesi için venöz faz görüntüleri de elde edilmelidir. Hepatic arter kanlanmasını görmek için çölyak trunkus selektif olarak kateterize edilmiştir. Çölyak enjeksiyonundan sonra mikrokater sistemi (Progreat 2.7 F, Somerset, New Jersey, ABD) ve otomatik enjektör kullanılarak selektif sağ ve sol hepatic anjiyografi yapılması zorunludur. Böylece variant mezenterik anatomisinin belirlenmesi ve sağ gastrik, gastroduodenal veya falsiform arter gibi ekstrahepatik damarların embolizasyonu mümkün olur. Belirlenebilecek ve gerekirse profilaktik embolizasyon uygulanabilecek diğer damarlar arasında supraduodenal, retroduodenal, sol alt frenik, aksesuar sol gastrik ve alt özofajiyal arter sayılabilir. Radyoembolizasyondan önce mezen mezenterik arter anatomisinin ortaya konması için kullanılacak teknik protokol hakkında ayrıntılı bilgi literatürde tarif edilmiştir [77]. Hepatic arter anatomisi ayrıntılı olarak belirlendikten sonra Y-90 tedavisinin uygulanması düşünülen bölgenin selektif arteriyografisi yapılmıştır. Değerlendirme ya da tedavinin optimal olmasını engelleyebilecek kateter ya da tele bağlı vazospazmdan kaçınmak için özellikle damarlar küçük çaplı veya belirgin derecede kıvrımlı ise mikrokater enjeksiyonları önerilmiştir. Kateter istenen pozisyona yerleştirildikten sonra tümör içinden pulmoner şant bulunup bulunmadığı saptanmalıdır. Akciğer şant fraksiyonu (SF) kateterden 5 mCi Tc-99 ile işaretlenmiş MAA partikülleri verildikten sonra elde edilen sintigrafi değerlendirilerek hesaplanmıştır. Aynı zamanda gastrointestinal akım olup olmadığını değerlendirmek üzere de Tc-99m-MAA sintigrafisinden yararlanılmıştır. SPECT görüntülerinin Tc-99m-MAA enjeksiyonundan sonra tanısal BT görüntüleri ile birleştirilmesi şüpheli aktivite odağının daha iyi belirlenmesini sağlamıştır. Şant değerlendirmesi hekim açısından tedavi sırasındaki mikroküre dağılımı hakkında herhangi bir belirsizlik kalması olasılığını azaltır. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubumuzda görülmemesine rağmen, özellikle iki loblu HSK olgularında tümör içi arteriyovenöz şant bulunması belirgin derecede pulmoner şant oluşumuna neden olur. Bu durum tek loba yönelik yaklaşımla aşılabılır [77]. MAA enjeksiyonundan sonra bir seferde tek bir lob değerlendirilir. İlerde tedavi gerekirse diğer loba yönelik ikinci bir MAA enjeksiyonu yapılır. Hepatic arter anatomisi sapma gösteren hastalarda karaciğerin tamamının tek bir anjiyografi seansında değerlendirilebilmesi için MAA fraksiyonel tarzda uygulanmalıdır [77].

Radyoembolizasyon yapılırken karaciğerin damar yapılarının belirlenmesi ve izole edilmesi yaşamsal önem taşır. Y-90 mikro kürelerin karaciğer dışına, en sık olarak da gastrointestinal sisteme çıkması ileri derecede gastrit, hatta ülser gibi istenmeyen sonuçlara yol açar [78]. Bazı mide ve duodenum ülserleri tıbbi olarak tedavi edilebilirse de, bazen cerrahi girişim gerekebilir. Yan etki olarak gastrointestinal ülserasyon veya radyasyon gastriti geliştiğinden şüphelenilirse ülserasyonun doğrulanması, hasarın yerinin belirlenmesi ve ülser boyutlarının değerlendirilmesi için endoskopi yapılmalıdır [77]. Radyoembolizasyonla ilişkili ülserler standart gastrointestinal ülserlerden farklı olarak serozal yüzeyden köken alır. Bu nedenle endoskopide görülme ve kendiliğinden iyileşme olasılıkları daha düşüktür. Bu nedenle hedef dışına Y-90 uygulamasından kaçınmak için her tür çaba gösterilmelidir. İlgili alandaki en büyük ekstrahepatik arter duodenum, pankreas ve mideye dallar veren gastroduodenal arterdir (GDA). Hepatik arter enjeksiyonu sırasında Y-90 mikrokürelerinin gastrointestinal sisteme reflüsünün önlenmesi için GDA' in rutin olarak embolizasyonu önerilmektedir. Saptanması önemli olan ikinci arter sağ gastrik arterdir. Kökeni değişken olmasına ve hepatic arterin herhangi bir noktasından çıkabilmesine rağmen en sık olarak sol hepatic arterden köken alır. Ciddi sorunlara yol açabilen gastrik ülserlerin önlenmesi için sağ gastrik arterin deembolizasyonu önerilmektedir. Sağ gastrik arter ileri doğru kateterize edilemezse, bazı hastalarda sol gastrik arterle anastomozlaşması görülebilir ve sol gastrik arterden geriye doğru kateterizasyon gerçekleştirilebilir. Radyoembolizasyon tedavisi ile etkileşebilecek başka birçok hepatic arter varyantı ve aksesuar damar vardır [76, 77]. Karaciğer tümörlerinin Y-90 ile tedavisinde hastanın işlem öncesi detaylı değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Başlangıçtaki arteriyografilerde falsiform arter, supraduodenal arter ve kistik arter mutlaka belirlenmelidir. Safra kesesinin kanlanması sadece kistik arterden sağlanmaz, safra kesesi ve karaciğer parankiminin perforatörleri ile GDA tarafından da beslenir [76]. Radyoembolizasyonda Y-90 infüzyonunun kistik arterin distalinden yapılması idealse de her zaman mümkün olmaz. Radyasyona bağlı kolesistit sıklığı çok düşükse de profilaktik embolizasyon düşünülebilir [77]. Tedavi planlanırken kateter genellikle arteriyografi için kullanılan yere yerleştirilir. Aktivitesi önceden ayarlanan radyoaktif mikroküreler koruyucu bir kap içinde steril suda süspansiyon şeklinde bulunur. Nispeten karmaşık bir sistem olsa da deneyimli bir girişimsel radyolog kolaylıkla alışabilir. Y-90 mikrokürelerle kontrast

madde üç yollu bir musluktan kontrollü olarak verilir ve böylece infüzyonun ilerlemesi izlenir [79].

2.4. İYONİZE RADYASYONUN HEPATİK TOKSİSİTESİ

Modern radyoembolizasyon teknikleri kanser tedavisinde kür oranlarını ve lokal-bölgesel kontrolünü arttırmalı, radyoembolizasyonun normal dokular üzerine toksik etkilerinin tamamen ortadan kaldırılmasını sağlamalıdır. Radyoembolizasyon uygulanan pek çok onkolojik vakada, radyoembolizasyon alanına komşuluk dolayısıyla normal karaciğer dokusu ve akciğerin girmesi, bu doku ve organ üzerinde olumsuz etki oluşturabilmektedir. Radyasyona bağlı ortaya çıkan erken ve geç etkileri ortadan kaldırmak için hastaya özgü doğru dozimetri çalışması yapmak ve bunu kontrol altında tutmak için fonksiyon analizi yapan ajanların geliştirilmesi önem kazanmıştır. Radyoembolizasyonun normal hücrelerde serbest radikal (SR) meydana getirerek yaptığı hasarı önlemek gerekmektedir. Karaciğerin küçük hepatik venlerinin non-trombotik obliterasyonu ile karakterize veno oklüziv hastalık (VOD) gibi doz bağımlı hepatotoksisite de oluşabilir.

Genetik değişkenlikler, önceden var olan karaciğer hastalığı, sepsis, immünsüpresyon, kan ürünlerine maruz kalma ve karaciğerde metabolize olan ek ilaçlar gibi değişkenler karaciğer toksisitesini etkilemektedir.

L-asparaginaz bağlı pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, albumin, haptoglobulin ve transferin düzeylerinde azalma sık olarak görülür. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda ilaç dozları azaltılmalıdır [80-82, 83].

Radyasyon hepatopatisinin temel lezyonu lobüler düzeyde santral ven trombozu, retrograd konjesyon nedeniyle hemoraji ve hepatositlerde ikincil değişiklikler şeklinde ortaya çıkar. Şiddetli akut hepatik değişiklikler sıklıkla fibrozis veya sirozu takip eden karaciğer yetersizliği ile sonuçlanır [84].

Çalışmamızda, karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için INR, Albumin, Bilirubin gibi kan değerlerine ilaveten Tc-99m mebrofenin ile dinamik karaciğer

sintigrafisi çekilmiştir. Tc-99m mebrofenin, hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Bu değerin düşük olması, hepatositlerin ekstraksiyon fonksiyonlarının bozulduğunun kantitatif bir göstergesidir. Karaciğer toksisitesi yaşanmaması için hastaya özgü bu değerin dikkate alınması gerekmektedir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. TEDAVİYE ALINAN VE DOZİMETRİSİ YAPILAN HASTALAR

Dozimetri çalışmasına 11 kadın, 20 erkek olmak üzere primer ve metastatik karaciğer tümörü olan toplam 31 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, boy (m), ağırlık (kg), tümör hacmi (cm³) ve karaciğer hacimleri (cm³) Tablo 3.3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3.3: Tedaviye alınan hastaların spesifik özellikleri.

Hasta	Yaş	Boy	Ağırlık	Tümör	Karaciğer
No		(m)	(kg)	Hacmi (cm ³)	Hacmi (cm ³)
1	36	1.60	70	382.70	2220
2	40	1.78	94	757.80	1740
3	42	1.61	79	435.40	2440.80
4	32	1.70	88	198.80	1885.20
5	45	1.69	52	147.30	1380
6	47	1.58	67.5	457.95	3561.60
7	33	1.56	55	224.70	1075.20
8	56	1.80	91	258	2280
9	58	1.67	68	319.30	1610.40
10	49	1.55	40	499.80	1311.60
11	51	1.72	85	216	1668
12	62	1.70	58	418.20	1762.30
13	52	1.70	78	146.70	1599.60
14	50	1.70	86	443.90	4303.20
15	45	1.63	66	1131.90	1850.40
16	47	1.58	80	1118	1828.80
17	43	1.64	104	296.70	2070

Tablo 3.3 devam ediyor.

18	42	1.50	80	351.50	3531.60
19	49	1.80	76	311.70	1560
20	53	1.57	59	423.50	1560
21	44	1.60	69	48.10	1544.40
22	42	1.65	62	356.90	1146
23	46	1.75	79	188.10	2469.60
24	51	1.60	60	123.60	967.20
25	52	1.76	95	377.30	2478
26	48	1.70	70	181.70	1548
27	43	1.65	75	291.30	1632
28	53	1.56	60	288	1908
29	55	1.74	70	240.80	1890
30	46	1.80	79	153.70	1674
31	54	1.70	88	222.50	1714.80
Ort.±SD:	47±0.2	1.6±0.04	73.6±0.2	355.2±0.6	1942.2±1.4

Hastaların yaş ortalaması 47 ± 0.2 , boy ortaması 1.6 ± 0.04 m, ağırlık ortalaması 73.6 ± 0.2 kg, tümör hacmi ortalaması 355.2 ± 0.6 cm³ ve karaciğer hacmi ortalaması 1942.2 ± 1.4 cm³ bulundu.

3.2. DOZİMETRİ İÇİN GEREKLİ DATALAR

3.2.1. ^{99m}Tc-Mebrofenin İle Karaciğer Fonksiyonu Tayini

Karaciğer fonksiyon testleri karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, hepatobiliyer sisteme ilişkin patolojileri, karaciğerin sentez kapasitesini göstermekte olup bu yönüyle karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de prognozunu yansıtan testlerdir.

Temelde biyokimyasal parametreleri analiz eden karaciğer testleri ile sadece total karaciğer fonksiyonları belirlenebilir, segmental veya lobal karaciğer fonksiyonları hesaplanamaz.

Tc-99m ile işaretlenen mebrofenin (Bromo-HIDA), hepatobiliyer sistem görüntülemesinde kullanılarak lobar karaciğer fonksiyonunu belirleyen ve klirens hesaplamaya olanak tanıyan kullanışlı bir kettir.

Enjeksiyondan sonraki 3-4 dakika içerisinde Tc-99m-Mebrofenin plazma proteinlerine bağlanarak kan dolaşımıyla hepatositlere taşınmış olur. Maksimum tutulumu ortalama 11 dakika içerisinde görülürken, ortalama 30 dakikanın sonunda karaciğerden atılımı gerçekleşir.

Klirens hesaplaması Ekman ve diğ. [106] çalışmasında belirtilen çekim prosedürü uygulanarak gerçekleştirildi. Total ve lobar karaciğer klirensleri Ekman formalizmine [106] göre hesaplandı. Klirenslerin belirlenmesi için sağ lob, sol lob, toplam karaciğer ve kalp üzerinden ROI çizildi.

$$LCIr = \frac{LCI}{V} = \frac{L(t_2) - L(t_1)}{A(t_1) \int_{t_1}^{t_2} C_{norm}(t) dt} \quad (3.1)$$

3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi İle Karaciğer Hacmi Tayini

Total karaciğer hacminin hesaplanması için hastaların BT görüntüleri kullanıldı. Görüntüler, sadece BT görüntüleri üzerinden hacim hesabı yapmaya olanak tanıyan Osirix programına aktarıldı. Program, karaciğer sınırları üzerinden çizilen bir kaç ROI'yi kullanarak hacim hesabını yapar.

3.2.3. Tümör Hacminin Belirlenmesi

Bilindiği üzere prizma, küp veya silindir gibi geometrik bir biçime sahip objelerin hacimleri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir.

$$V = t \times a \quad (3.2)$$

Formüldeki t yüksekliği, a ise nesnenin taban alanını ifade etmektedir. Bu prensibe dayalı olarak düzensiz şekilli herhangi bir nesnenin hacmi Cavalieri Prensibi kullanılarak hesaplanabilir [107-110]. Cavalieri yöntemi ile hacim hesaplanabilmesi için önce hastanın Tc-99m-MAA SPECT görüntüsü sagittal, coronel ya da transaxial kesitlerden seçilen biri seçilerek açılır. Görüntü üzerinden tümörün başladığı ilk kesit,

bittiği son kesit ve aralarında kalan her bir kesit belirlenir. Seçilen bu kesitlerde tümörün sınırlarını çevreleyen birbirine paralel ROI' ler çizilir. Cavalieri yöntemi ile tarafsız bir hacim hesabı elde edebilmek için yapı boyunca elde edilen kesitlerin yüzey alanlarının toplamı, kesitlerin arasındaki mesafe ile yani kesit kalınlığı ile çarpılır. Bu işlem aşağıdaki formül ile ifade edilir:

$$V = t \times (a_1 + a_2 + \dots + a_n)cm^3 \quad (3.3)$$

Formülde, $(a_1 + a_2 + \dots + a_n)$ kesit alanlarının cm^2 olara, t ise n sayıdaki ardışık kesitlerin kesit kalınlığını cm olarak göstermektedir.

3.2.4. ^{99m}Tc -MAA İle Şant Oranı Hesabı

İntrahepatik tümör çevresi arteriovenöz (damarlanma) oluşumu nedeniyle pulmoner sisteme şant olabilir. Bu durumda tümör ve normal karaciğer dışında akciğer de tedaviden etkilenen üçüncü kompartman olur. Radyasyondan korunması gereken kritik organlardan olan akciğerin aldığı dozun belirlenebilmesi için akciğer SF hesaplanmalıdır. SF, ^{99m}Tc -MAA taramaları kullanılarak tespit edilebilir. Anterior ve posterior planar görüntüler üzerinden hastanın karaciğer ve akciğerlerini içeren ROI'ler çizilir ve SF aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır [111] :

$$SF = \frac{Sayım_{akciğer}}{Sayım_{akciğer} + Sayım_{karaciğer}} \quad (3.4)$$

SF değerine bir sınırlama getirmek için, akciğer şantı %20'den yüksek hesaplanırsa akciğerlerin güvenlik sınırını aşan radyasyon dozuna maruz kaldığı belirlendi. Bu durumda hastanın radyonüklid mikro küre tedavisi için ideal bir aday olmadığı kararına varılır [112].

3.2.5. Tümör/Karaciğer Oranının (TKO) Belirlenmesi

Doz hesaplamaları için gerekli olan bir diğer parametre tümör/ karaciğer oranının belirlenmesidir. Bunun için hastanın Tc-99m SPECT görüntüsü kullanılır. Görüntü üzerinde görsel değerlendirme yapılarak tümörün sınırları ve karaciğerin sınırları belirlenir. Tümörü içeren bir ROI çizilip, eş alanlı bir ROI daha kopyalanarak veya çizilerek normal karaciğer alanının üzerine yerleştirilir. TKO aşağıdaki gibi belirlenir [113]:

$$\text{Tümör/Karaciğer Oranı (TKO)} = \frac{\text{Maksimum Tümör Sayımı}}{\text{Ortalama Karaciğer Sayımı}} \quad (3.5)$$

3.3. İTERNAL DOZİMETRİ MODELLERİ

Radyasyonun keşfinden hemen sonra hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılmaya başlanmış olan radyasyon uygulamaları, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır. Sarayköy Nükleer Araştırmalar ve Eğitim Merkezi (SANAEM) Uygulama Bölümü altında 2006 yılında kurulan Tıp Birimi bünyesinde yürütülecek çalışmalarla, ülkemizde tanısal radyoloji ve nükleer tıp uygulamaları nedeniyle hastaların aldıkları dozun belirlenmesi; uygulamaların doğruluk, güvenilirlik ve hassasiyetinin uluslararası standartlara uygunluğunu sağlamak üzere düzenli takip yapılmasına yönelik ulusal programların oluşturulması ile tedavi ile ışınlanmaya maruz kalmış hastaların doz düzeylerinin doğru, güvenilir ve en hızlı şekilde belirlenmesi için uygun yöntemlerin geliştirilmesi ve uygulanması hedeflenmektedir.

İnternal dozimetri insanlardaki iç ışınlanma düzeyini tespitiye yönelik bir programdır. Bu program Nükleer Tıp Merkezlerinde radyoaktif maddelerle tedavi edilen hastaların takibini kapsar. Hasta görüntülerini kullanarak veya hastalardan alınan biyolojik materyallerin (kan, idrar, dışkı v.b.) analizi sonucunda radyonüklitlerin vücut içindeki biyodağılımının belirlenmesi ile kişilerin ne kadar radyasyon dozuna maruz kaldığı, kritik organların korunup korunmadığı hakkında bilgi veren çok önemli bir yaklaşımdır. Bu yöntemle doz tayini yapılabilmesi için, insan vücudu ile ilgili biyokinetik modellerin bilinmesi, biyolojik örneklerin alınıp hazırlanması, alınan örneklerde radyonüklid ve aktivite tayininin ardından uygun yazılım programları kullanılarak vücuttaki dağılımının organ bazında hesaplanması gerekmektedir.

3.3.1. Empirik Model

Empirik yöntem, karaciğer içindeki tümörün büyüklüğüne uygun olarak verilen standart bir aktivite miktarını önermektedir [85]. Bu teknik, klinik araştırmalarda karaciğer perfüzyon kemoterapisi ile tatbik edildiğinde kullanılır. Tablo 3.4'te karaciğer hacmine oranla farklı büyüklükteki tümör hacimleri için uygulanabilir standart aktivite miktarları gösterilmiştir.

Tablo 3.4: Önerilen aktivite miktarları.

Tümörün KC' e göre hacimsel değerlendirilmesi	Tedavi için önerilen Y-90 aktivite miktarı (GBq)
>%50	3
%25-50	2.5
<%25	2

3.3.2. BSA (Vücut Yüzey Alanı) Model

BSA (Vücut Yüzey Alanı), empirik yöntemin geliştirilmiş halidir. Temelde hastanın ağırlık (kg) ve boy (m) değerleri kullanılarak hesaplanır [86].

$$BSA (m^2) = 0.20247 \times boy (m)^{0.725} \times ağırlık (kg)^{0.425} \quad (3.6)$$

Karaciğer içindeki tümörün boyutu ve BSA değeri, Denklem'de uygulanacak Y-90 aktivite miktarını hesaplamak için kullanılır.

$$Aktivite (GBq) = (BSA - 0.2) + \left(\frac{Volüm_{tümör}}{Volüm_{tümör} + Volüm_{normal karaciğer}} \right) \quad (3.7)$$

Bu hesaplama sonucu hastalara genellikle 1.3-2.5 GBq arası aktivite miktarında Y-90 mikro küre verilmiş olur.

BSA modeli, sistemik kemoterapi gören hastalarda ya da özellikle küçük boyutlu hastaların dozimetri hesaplaması için tavsiye edilmektedir. Akciğere SF oranının %10 'dan büyük olması durumunda hesaplama sonucu uygulanması planlanan Y-90 miktarı düşürülmelidir.

3.3.3. MARİNELLİ-MIRD (Medikal İnternal Radyasyon Dozimetrisi) Model

İç radyasyon dozlarının hesaplanmasında temel olarak iki metod vardır. Birincisi Klasik metod (Marinelli Formülü), ikincisi MIRD Metodu (Absorbe Fraksiyon Metodu) 'dur. Klasik metod, radyoaktif kaynağın yaydığı radyasyon cinsini referans alır ve hesaplamalara genel çerçevede yaklaşır, oldukça kaba sonuçlar verir. D_β beta radyasyonunun rad cinsinden dozu, D_γ gama radyasyonunun rad cinsinden dozu, C

radyonüklidin $\mu\text{Ci/g.m}$ biriminden ilk konsantrasyonu, E_{β} beta radyasyonunun MeV cinsinden ortalama enerjisi, Γ 1 cm mesafeden R.sa/ mCi cinsinden doz sabiti, g geometrik faktör ve T_e gün cinsinden efektif yarılanma süresi olmak üzere β ve γ dozları Marinelli formülüne göre denklem (3.8) ve (3.9) gösterilmiştir.

$$D_{\beta} = 73.8 \times C \times E_{\beta-} \times T_e \quad (3.8)$$

$$D_{\gamma} = 0.0346 \times C \times \Gamma \times g \times T_e \quad (3.9)$$

Hepatik arter içindeki mikroküreler çoğunlukla tümör dokusu içinde dağılım gösterir ve tümörün mikro damarları tarafından tutulur. Mikroküreler biyo-uyumlu olup biyo-parçalanabilir özellikte değildirler. Bu nedenle biyolojik eliminasyon oluştururlar. Tüm Y-90 radyasyon dozu, yarı ömrü olan 2.66 gün fiziksel bozunum süresi içinde verilmiş olur.

Y-90 mikro kürelerden verilen radyasyon miktarı, beta partiküllerinin 3.8 mm ortalama erişim alanı ve yaklaşık 10 mm'lik yumuşak dokudaki maksimum erişim alanı göz önüne alındığında karaciğer ile sınırlıdır.

Tüm bunlara rağmen, gerçekte Y-90 mikro küre dağılımı tümör içerisinde asla uniform değildir. Aslında tümör içerisindeki nekroz alanının varlığına ve büyüklüğüne bağlı olarak geniş bir varyasyon ile homojen olmayan bir biyodağılım gösterir. Fakat MIRD ile doz tahminleri düzgün bir dağılım varsayımına dayanmaktadır. Açıkçası, mikrokürelerin homojen biyodağılımını kabul eden bu varsayım sadece birinci dereceden bir yaklaşım olarak kabul edilebilir. Bu tanınan sınırlamaya rağmen MIRD metodolojisi tutarlı ve tekrarlanabilir doz tahminleri sağlar.

MIRD şeması incelendiğinde, Y-90 mikroküreler karaciğer parankimi içinde bir CmCi/g konsantrasyonu ile dağıtılır. 1 mCi aktivitenin bir saniyede 3.7×10^4 parçalanma yaptığı göz önüne alınırsa, bir saniyede dokunun 1 gramında absorbe edilen enerji miktarı $3.7 \times 10^4 \times E_{\beta} \times \text{MeV}$ 'dir ve E_{β} , beta partiküllerinin parçalanma başına ortalama enerjisini göstermektedir. Y-90'ın parçalanma başına ortalama beta enerjisi 0.93 MeV'dir. Bir rad dokuda 100 erg/g olarak tanımlanır. Bu durumda gram başına

absorbsiyon 6.24×10^7 MeV/g 'a eşit olur ve beta dozu Denklem (3.10) 'da gösterildiği gibi hesaplanır.

$$\begin{aligned} Doz_{\beta} &= \frac{3.7 \times 10^4 \left(\frac{\text{parçalanma}}{\text{sn}} \right) \times E_{\beta} \left(\frac{\text{MeV}}{\text{sn}} \right) \times C \left(\frac{\mu\text{Ci}}{\text{g}} \right)}{6.24 \times 10^7 \left(\frac{\text{MeV}}{\text{g} \times \text{rad}} \right)} \\ &= C \times E_{\beta} \times 5.92 \times 10^{-4} \left(\frac{\text{rad}}{\text{sn}} \right) \end{aligned} \quad (3.10)$$

Y-90 mikro küre tedavisi sırasında alınan toplam dozu belirlemek için yarı ömür, efektif yarı ömrü bulabilmek için 1.44 ile çarpılır. Bu nedenle, Y-90'nın tamamen bozunması durumunda verilecek toplam doz Denklem (3.11) 'de gösterildiği gibi hesaplanır.

$$\begin{aligned} Doz_{total}(\text{rad}) &= C \times 0.9348 \times 51.2 \left(\frac{\text{rad}}{\text{gün}} \right) \times 2.66(\text{gün}) \times 1.44 \\ &= C \times 184(\text{rad}) \end{aligned} \quad (3.11)$$

Verilen Y-90 mikro küre aktivitesi tümör ve normal karaciğer dokusu içerisinde dağılır. Bu dağılımın oranı damarlanma yapısına ve hacimsel olarak tümör ile karaciğerin kütlesine bağlıdır. Daha sonra ayrıntılı anlatılacak olan TKO ve akciğere SF değerleri de belirleyici olan parametrelerdir.

Tümör ve karaciğer kütleleri kullanılarak, normal karaciğer içerisinde biriken doz miktarı yani karaciğer uptake değeri Denklem (3.12) 'de gösterildiği gibi hesaplanır.

$$UPTAKE_{karaciğer} = (1 - SF) \left[\frac{m_{karaciğer}(\text{g})}{[m_{tümör}(\text{g}) \times TKO] + m_{karaciğer}(\text{g})} \right] \quad (3.12)$$

İstenilen karaciğer dozuna göre verilecek total aktivite miktarı Denklem (3.13) 'de gösterilmiştir.

$$Aktivite_{total}(\text{mCi}) = \frac{\text{doz}_{karaciğer}(\text{rad}) \times m_{karaciğer}(\text{g})}{184000 \times UPTAKE_{karaciğer}} \quad (3.13)$$

Tümör içerisinde biriken doz miktarı yani tümör uptake değeri Denklem (3.14) 'de gösterilmiştir.

$$UPTAKE_{tümör} = (1 - SF) \left[\frac{TKO \times m_{tümör}(g)}{(TKO \times m_{tümör}(g)) + m_{karaciğer}(g)} \right] \quad (3.14)$$

Belirlenen aktivite miktarına göre tümör ve akciğerin alacağı doz değerleri sırasıyla Denklem (3.15) ve (3.16) 'da gösterilmiştir.

$$DOZ_{tümör}(rad) = \frac{Aktivite_{total}(mCi) \times 184000 \times UPTAKE_{tümör}}{m_{tümör}(g)} \quad (3.15)$$

$$DOZ_{akciğer}(rad) = \frac{Aktivite_{total}(mCi) \times 184000 \times SF}{m_{akciğer}(g)} \quad (3.16)$$

Tümör ve karaciğer kütleleri hesaplanırken, yumuşak doku yoğunluğu olan 1.04 g/cm^3 ile hacimlerin çarpımı alındı. Akciğer kütlesi, MIRD model antropomorfik fantom çalışmasına dayanarak 1000 g olarak kabul edildi [87].

3.3.4. Partisyon Model

Y-90 mikro küreler mikro vaskülatürde sıkışıklar ve fiziksel yarı ömrü süresince biyolojik bozulma olmadan [88-97, 98-102] sonsuza kadar bozunurlar. Y-90 bozunma tablosundan [103], 0.037 MBq (1 gCi) uptake aktivitenin 1 g dokudaki radyasyon dozu 183.78 cGy'dir. Partisyon modelde, MIRD prensipleri kullanılarak [104], m (g) kütleli, A_0 (GBq) aktiviteli bir organın radyasyon dozu sadeleştirilmiş haliyle Denklem (3.18) 'de gösterildiği gibi hesaplanır.

$$DOZ(Gy) = \frac{183,78 \times A_0 \times \left(\frac{1}{0,037}\right) \times \left(\frac{1000}{100}\right)}{m(g)} \quad (3.17)$$

$$DOZ(Gy) = \frac{49670 \times A_0(GBq)}{m(g)} \quad (3.18)$$

3.3.5. Voksele Dayalı Monte Carlo Model

Radyasyon tedavisinde, hızlı ve doğru tedavi planlama sistemi önemli bir gerekliliktir. Monte Carlo ile simülasyon modeli, hastanın BT verisi , yönü, kullanılan radyasyon kaynağının özellikleri ve dedekte eden cihazın geometri özelliklerini kullanarak hastanın hacmi içindeki tüm noktalarda oluşan radyasyon dozunu hesaplar. Monte Carlo teknikleri doku içerisine her bir parçanın (örneğin; foton veya elektron) taşınmasına dayanmaktadır. Parçacığın taşınması madde ile parçacıkların arasındaki fiziksel etkileşim kullanılarak yapılır. Tipik bir radyasyon tedavisinde doz hesaplama için kullanılacak

kod birkaç milyon parçacığı taşımaktadır, bu birkaç saat sürebilir, bu nedenle Monte Carlo teknikleri doğru ancak klinik kullanım için yavaştır. Monte Carlo tekniğine dayalı radyasyon tedavisinin doz hesaplama gerçekleştirmek birçok ticari tedavi planlama sistemleri vardır [105].

4. BULGULAR

4.1. KARACİĞER FONKSİYONLARINI BELİRLEME METODLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Karaciğer fonksiyon testleri, karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, hepatobiliyer sisteme ilişkin patolojileri, karaciğerin sentez kapasitesini göstermekte olup bu yönüyle karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de prognozunu yansıtan testlerdir. HSK hastalarda karaciğer fonksiyonunu belirlemek için kandaki Bilirubin, INR ve Albumin düzeylerine bakılır. Buna ilaveten, Tc-99m Mebrofenin radyofarmasötüğü ile yapılan klirens hesaplaması karaciğer fonksiyonunu belirlemeye yarayan yeni ve kullanışlı bir metoddur.

Karaciğer fonksiyonunu yansıtan en iyi metodu belirlemek amacıyla çalışmamızda, Y-90 mikroküre tedavisi yapılması planlanan primer veya metastatik HSK'lu 15 hastanın klirens ile Bilirubin, INR, Albumin değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Biyokimyasal parametreler, hesaplanan klirens değerleri ve uygulanması planlanan aktivite miktarları.

Hasta No	Bilirubin	INR	Albumin	Klirens(%)	Aktivite(MBq)
1	0.36	0.99	3.95	12	2368
2	0.20	-	4.23	10.8	1776
3	0.40	1.29	4.02	11	1887
4	0.69	1.51	3.28	10	1887
5	-	-	-	8	1776
6	0.36	1.01	4.42	10.5	2183
7	0.86	1.11	4.17	3	1554
8	-	-	-	15	2294
9	-	-	-	3.8	1480
10	-	-	-	7.4	1702

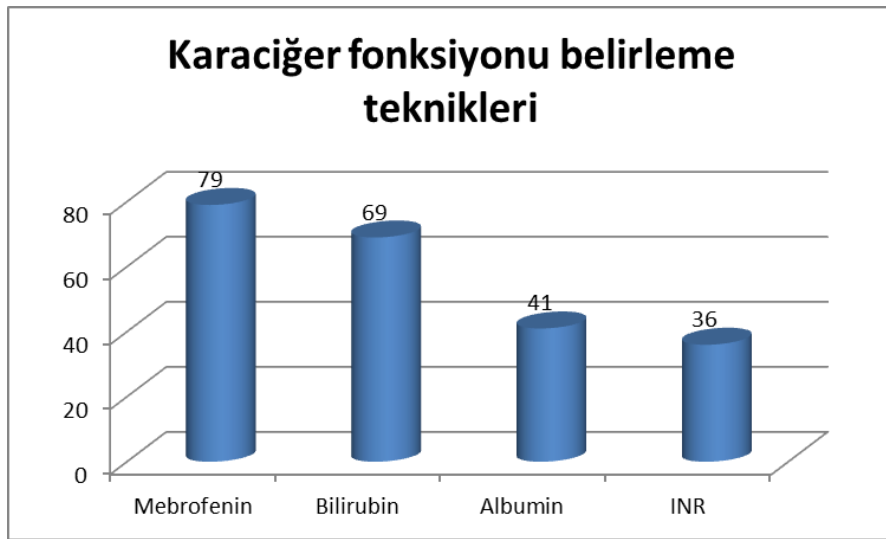
Tablo 4.5 devam ediyor.

11	0.48	-	4.69	10	2405
12	-	-	-	11.4	2035
13	0.78	1.03	4.02	8	1813
14	1.41	1.24	3.81	6.8	1406
15	-	-	-	11	1850
Ort.±SD:	0.61±0.08	1.16±0.1	4.06±0.2	9.24±0.2	1894.4±2.9

Bu verilere göre ortalama bilirubin 0.61 ± 0.08 , ortalama INR 1.16 ± 0.15 , ortalama albumin 4.06 ± 0.2 , ortalama klirens 9.24 ± 0.2 ve seçilen 15 hastaya verilmesi planlanan aktivite miktarı 1894.4 ± 2.9 MBq bulundu.

İstatistiksel t-student testi kullanılarak, toplam karaciğer klirensi ile dozimetri sonucuna göre verilmesi planlanan aktivite miktarı arasında %79 oranında güçlü bir ilişki görüldü.

İstatistiksel t-student testi ile sonuçlarımızı değerlendirdiğimizde uygulanacak aktivite miktarı ile Bilirubin seviyesi arasında %69, uygulanacak aktivite miktarı ile INR düzeyi arasında %36, uygulanacak aktivite miktarı ile Albumin düzeyi arasında %41 ilişki bulundu (Şekil 4.6).



Şekil 4.7: Klirens ve biyokimyasal parametrelerin karaciğer fonksiyonunu gösterme yüzdeleri (%).

Açıkça görülmektedir ki %79 yüksek oran ile Tc-99m işaretli Mebrofenin radyofarmasötüğü kullanılarak hesaplanan klirens değeri, karaciğer fonksiyonunu göstermede klasik karaciğer fonksiyon testlerinden daha iyidir.

4.2. FARKLI DOZİMETRİ YÖNTEMLERİNE GÖRE Y-90 AKTİVE MİKTARLARININ BELİRLENMESİ

4.2.1. Empirik Model ile Hesaplanan maximum uygulanabilir aktivite miktarları

Empirik model ile karaciğer ve içindeki tümörün hacim oranlarının görsel olarak değerlendirilmesiyle verilmesi öngörülen standart aktivitemiktarı 25 hastada 54000 MBq, 4 hastada 67500 MBq, 2 hastada ise 81000 MBq olarak belirlendi. Bu verilere göre bir hastaya ortalama olarak 57483 ± 7.7 MBq aktivite miktarı verilmiştir.

4.2.2. BSA Modeli ile Hesaplanan maximum uygulanabilir aktivite miktarları

BSA model ile tümörün efektif tedavisi sağlanması için belirlenen aktivite miktarları MBq cinsinden Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: BSA model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.

Hasta No	Tümör Hacmi(cm ³)	Karaciğer Hacmi(cm ³)	BSA	Aktivite(MBq)
1	382.70	2220	1.73	1702.37
2	757.88	1740.0	2.12	2353.94
3	435.38	2440.8	1.83	1808.19
4	198.88	1885.2	1.99	1898.10
5	147.28	1380.0	1.59	1493.32
6	457.95	3561.6	1.69	1616.90
7	224.68	1075.2	1.53	1539.20
8	258.00	2280.0	2.11	2016.50
9	319.28	1610.4	1.76	1761.20
10	499.88	1311.6	1.33	1513.30
11	216.08	1668.0	1.98	1909.57

Tablo 4.6 devam ediyor.

12	418.18	1762.32	1.67	1705.70
13	146.74	1599.6	1.89	1783.40
14	443.98	4303.2	1.98	1875.90
15	1131.98	1850.4	1.71	2120.10
16	1118.00	1828.8	1.82	2223.70
17	296.70	2070.0	2.09	2027.60
18	351.53	3531.6	1.75	1646.50
19	311.75	1560.0	1.95	1949.90
20	423.55	1560.0	1.59	1657.60
21	48.11	1544.4	1.72	1550.30
22	356.90	1146.0	1.68	1790.80
23	188.13	2469.6	1.95	1816.70
24	123.63	967.20	1.62	1546.60
25	377.33	2478.0	2.11	2060.90
26	181.68	1548.0	1.81	1724.20
27	291.33	1632.0	1.82	1798.20
28	288.00	1908.0	1.59	1539.20
29	240.80	1890.0	1.84	1764.90
30	153.73	1674.0	1.99	1872.20
31	222.53	1714.8	1.99	1920.30
Ort. \pmSD:	355.24\pm 0.6	1942.28\pm1.4	1.81\pm0.04	1806.04\pm1.37

Bu verilere göre ortalama karaciğer hacmi 1942.28 \pm 1.4 cm³, ortalama tümör hacmi 355.24 \pm 0.6 cm³, ortalama BSA değeri 1.81 \pm 0.04 olan bir hastaya ortalama 1806.04 \pm 1.37 MBq aktivite miktarı verilmiştir.

4.2.3. MIRD Modeli ile Hesaplanan Maximum Uygulanabilir Aktivite Miktarları

MIRD model ile tümörün efektif tedavisi sağlanması için belirlenen aktivite miktarları MBq cinsinden Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.7: MIRD model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.

Hasta No	Tümör Hacmi (cm ³)	Karaciğer Hacmi (cm ³)	TKO (%)	Şant	Aktivite (MBq)
1	382.70	2220	4.55	5	2257
2	757.88	1740.00	2.45	8	2220
3	435.38	2440.80	8.47	11	1805.6
4	198.88	1885.20	3.76	7	1850
5	147.28	1380.00	2.41	9	1202.5
6	457.95	3561.60	18.6	9	1628
7	224.68	1075.20	7.25	5	1443
8	258.00	2280.00	4.97	16	1480
9	319.28	1610.40	2.39	5	1517
10	499.88	1311.60	2.58	4	1572.5
11	216.08	1668.00	5.04	9	1498.5
12	418.18	1762.32	2.2	4	1665
13	146.74	1599.60	5.49	7	1295
14	443.98	4303.20	2.37	6	2738
15	1131.98	1850.40	2.28	5	2479
16	1118.00	1828.80	2.33	6	2571.5
17	296.70	2070.00	9.68	7	2027.6
18	351.53	3531.60	6.65	5	1665
19	311.75	1560.00	5.5	8	1757.5
20	423.55	1560.00	2.35	9	1646.5
21	48.11	1544.40	41	10	370
22	356.90	1146.00	3.63	4	1184
23	188.13	2469.60	3.14	3	1554
24	123.63	967.20	4.19	8	777
25	377.33	2478.00	2.69	8	2368
26	181.68	1548.00	4.12	7	1239.5
27	291.33	1632.00	2.17	4	1443
28	288.00	1908.00	2.45	8	2072

Tablo 4.7 devam ediyor.

29	240.80	1890.00	13.5	6	1110
30	153.73	1674.00	10.8	10	1295
31	222.53	1714.80	4.25	5	1406
Ort.±SD:	355.24±0.6	1942.28±1.4	6.24±0.08	7±1	1649.60±1.3

Bu verilere göre ortalama karaciğer hacmi $1942.28 \pm 1.4 \text{ cm}^3$, ortalama tümör hacmi $355.24 \pm 0.6 \text{ cm}^3$, ortalama TKO 6.24 ± 0.08 , ortalama yüzde şantı 7 ± 1 olan bir hastaya ortalama $1649.60 \pm 1.3 \text{ MBq}$ aktivite miktarı verilmiştir.

4.2.4. Partisyon Modeli ile Hesaplanan Maximum Uygulanabilir Aktivite Miktarları

Partisyon model ile tümörün efektif tedavisi sağlanması için belirlenen aktivite miktarları MBq cinsinden Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Partisyon model için gereken parametreler ve hesaplama sonucu uygulanması planlanan aktivite miktarları.

Hasta No	Tümör Hacmi (cm^3)	Karaciğer Hacmi (cm^3)	Aktivite (MBq)
1	382.70	2220	2297.7
2	757.88	1740.00	2197.8
3	435.38	2440.80	1828.91
4	198.88	1885.20	1853.14
5	147.28	1380.00	1208.79
6	457.95	3561.60	1628.37
7	224.68	1075.20	1438.56
8	258.00	2280.00	1498.5
9	319.28	1610.40	1498.5
10	499.88	1311.60	1558.44
11	216.08	1668.00	1498.5
12	418.18	1762.32	1648.35
13	146.74	1599.60	1498.5

Tablo 4.8 devam ediyor.

14	443.98	4303.20	2747.25
15	1131.98	1850.40	2497.5
16	1118.00	1828.80	2567.43
17	296.70	2070.00	2027.97
18	351.53	3531.60	1668.33
19	311.75	1560.00	1758.24
20	423.55	1560.00	1658.34
21	48.11	1544.40	370.12
22	356.90	1146.00	1178.82
23	188.13	2469.60	1558.44
24	123.63	967.20	789.21
25	377.33	2478.00	2397.6
26	181.68	1548.00	1228.77
27	291.33	1632.00	1448.55
28	288.00	1908.00	2057.2
29	240.80	1890.00	1110.08
30	153.73	1674.00	1293.70
31	222.53	1714.80	1408.59
Ort.±SD:	355.24±0.6	1942.28±1.42	1658.71±1.31

Bu verilere göre ortalama karaciğer hacmi $1942.28 \pm 1.42 \text{ cm}^3$, ortalama tümör hacmi $355.24 \pm 0.61 \text{ cm}^3$ olan bir hastaya ortalama $1658.71 \pm 1.31 \text{ MBq}$ aktivite miktarı verilmiştir.

4.3. FARKLI DOZİMETRİ MODELLERİNİN SONUÇLARI

4.3.1. Empirik Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer Dozları

Empirik model ile belirlenen aktivite miktarları hastalara verildiği takdirde normal karaciğer, tümör ve akciğerin alacağı dozlar (Gy) Tablo 4.9' a gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Empirik model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.

Hasta No	Aktivite (MBq)	Dozlar		
		Normal KC (Gy)	Tümör (Gy)	Akciğer (Gy)
1	54000	25.68	116.78	4.73
2	67500	44.92	109.86	9.95
3	54000	17.03	144.23	10.63
4	54000	43.08	162.12	6.96
5	54000	65.67	158.12	8.53
6	54000	8.34	155.46	9.30
7	54000	41.54	301.10	5.15
8	54000	28.96	143.89	15.93
9	54000	52.48	125.18	4.58
10	67500	63.28	163.50	4.96
11	54000	39.78	200.29	9.18
12	54000	47.69	104.67	4.39
13	54000	45.92	252.07	7.33
14	54000	21.84	51.86	5.91
15	81000	47.76	108.95	6.82
16	81000	46.54	108.58	9.57
17	54000	21.84	211.42	6.74
18	54000	19.10	127.08	5.09
19	54000	34.04	187.22	8.03
20	67500	60.02	141.23	10.88
21	54000	28.21	1156.78	9.94
22	67500	63.26	229.57	5.10
23	54000	38.32	120.42	3.33
24	54000	75.73	317.10	8.02
25	54000	33.25	89.40	8.41
26	54000	48.52	199.70	6.60
27	54000	55.01	119.50	4.30
28	54000	38.24	93.75	7.73

Tablo 4.9 devam ediyor.

29	54000	18.56	251.05	5.59
30	54000	27.25	294.66	10.13
31	54000	42.45	180.57	5.29
Ort.±SD:	57483±7.7	40.14±0.2	197.62±0.45	7.39±0.08

Bu verilere göre ortalama 57483 ± 7.7 MBq aktivite verildiğinde, ortalama normal karaciğer dozu 40.14 ± 0.20 Gy, ortalama tümör dozu 197.62 ± 0.45 Gy ve ortalama akciğer dozu 7.39 ± 0.08 Gy olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.9’ da gösterilen normal karaciğer dozları, referans kabul edilen karaciğer dozunun [65] çok üstünde olduğu görüldü. İlaveten 1 hastada akciğer dozu referans kabul edilen akciğer dozunu [66] aştığı görüldü. Empirik modele göre verilmesi planlanan aktivite miktarları kritik organlarda yüksek radyasyon dozları oluşturduğu, karaciğer ve akciğerde toksisiteye neden olabileceğinden kabul edilemezdir. Empirik model hastaya spesifik dozimetri imkanı sunmamaktadır.

4.3.2. BSA Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları

BSA model ile hesaplanan aktivite miktarları hastalara verildiği takdirde normal karaciğer, tümör ve akciğerin alacağı dozlar (Gy) Tablo 4.10’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.10: BSA model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.

Hasta No	Aktivite (MBq)	Dozlar		
		Normal KC (Gy)	Tümör (Gy)	Akciğer (Gy)
1	1702.54	21.88	99.50	4.03
2	2353.97	42.34	103.55	9.38
3	1808.03	15.41	130.51	9.62
4	1898.12	40.93	154.02	6.62
5	1493.32	49.08	118.18	6.37
6	1616.9	6.75	125.80	7.53
7	1539.2	32.06	232.40	3.98
8	2016.5	29.28	145.47	16.10

Tablo 4.10 devam ediyor.

9	1761.2	46.25	110.34	4.04
10	1513.3	38.35	99.10	3.01
11	1909.57	38.02	191.44	8.77
12	1705.7	40.72	89.39	3.75
13	1783.4	41.02	225.18	6.54
14	1875.9	20.52	48.71	5.55
15	2120.1	33.81	77.13	4.83
16	2223.7	34.56	80.63	7.11
17	2027.6	22.16	214.55	6.84
18	1646.5	15.75	104.76	4.19
19	1949.9	33.24	182.84	7.84
20	1657.6	39.86	93.78	7.22
21	1550.3	22.89	938.39	8.06
22	1790.8	45.38	164.68	3.66
23	1816.7	34.91	109.69	3.03
24	1546.6	58.69	245.73	6.22
25	2060.9	34.33	92.31	8.68
26	1724.2	41.90	172.44	5.70
27	1798.2	49.57	107.68	3.87
28	1539.2	29.46	72.22	5.96
29	1764.9	16.40	221.91	4.94
30	1872.2	25.58	276.63	9.51
31	1920.3	40.84	173.74	5.09
Ort.±SD:	1806.04 ±1.37	33.61±0.18	167.83±0.41	6.39±0.08

Bu verilere göre ortalama 1806.04 ± 1.37 MBq aktivite verildiğinde, ortalama normal karaciğer dozu 33.61 ± 0.18 Gy, ortalama tümör dozu 167.83 ± 0.41 Gy ve ortalama akciğer dozu 6.39 ± 0.08 Gy olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.10'da gösterilen normal karaciğer dozları, referans kabul edilen karaciğer dozunun [65] çok üstünde olduğu görüldü. İlaveten 1 hastada akciğer dozu referans kabul edilen akciğer dozunu [66] aştığı görüldü. BSA modelde de verilmesi planlanan aktivite miktarları kritik organlarda

yüksek radyasyon dozları oluşturduğu, karaciğer ve akciğerde toksisiteye neden olabileceğinden kabul edilemezdir. BSA model de hastaya spesifik dozimetri imkanı sunmamaktadır.

4.3.3. MIRD Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları

MIRD model ile hesaplanan aktivite miktarları hastalara verildiği takdirde normal KC, tümör ve akciğerin alacağı dozlar (Gy) Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Tablo 4.11: MIRD model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.

Hasta No	Aktivite (MBq)	Dozlar		
		Normal KC (Gy)	Tümör (Gy)	Akciğer (Gy)
1	2257	29.01	131.92	5.34
2	2220	39.93	97.66	8.84
3	1805.6	15.39	130.34	9.61
4	1850	39.89	150.11	6.45
5	1202.5	39.52	95.16	5.13
6	1628	6.80	126.67	7.58
7	1443	30.00	217.46	3.72
8	1480	21.45	106.59	11.80
9	1517	39.84	95.04	3.48
10	1572.5	39.84	102.94	3.13
11	1498.5	29.83	150.22	6.88
12	1665	39.74	87.23	3.66
13	1295	29.76	163.38	4.75
14	2738	29.94	71.07	8.09
15	2479	39.51	90.12	5.64
16	2571.5	39.93	93.17	8.21
17	2027.6	22.16	214.56	6.84
18	1665	15.92	105.90	4.24
19	1757.5	29.94	164.68	7.06

Tablo 4.11 devam ediyor.

20	1646.5	39.57	93.11	7.17
21	370	5.22	214.22	1.84
22	1184	29.99	108.83	2.42
23	1554	29.81	93.66	2.59
24	777	29.45	123.32	3.12
25	2368	39.40	105.95	9.96
26	1239.5	30.10	123.89	4.09
27	1443	39.73	86.31	3.11
28	2072	39.66	97.22	8.02
29	1110	12.03	162.72	3.62
30	1295	15.14	163.70	5.63
31	1406	29.87	127.07	3.72
Ort.±SD:	1649.6±1.31	29.63±0.17	125.62±0.36	5.67±0.07

Bu verilere göre ortalama 1649.60 ± 1.31 MBq aktivite verildiğinde, ortalama normal karaciğer dozu 29.63 ± 0.17 Gy, ortalama tümör dozu 125.62 ± 0.36 Gy ve ortalama akciğer dozu 5.67 ± 0.07 Gy olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.11’ de gösterilen normal karaciğer dozları, referans kabul edilen karaciğer dozuna [65] yakın olduğu görüldü. İlaveten maksimum 12 Gy akciğer dozunu [66] aşan hiç bir radyasyon doz değeri olmadığı görüldü. Ortalama normal karaciğer ve akciğer doz değerleri baz alınarak söylenebilir ki MIRD modele göre verilmesi planlanan aktivite miktarları kritik organlarda tolare edilebilecek radyasyon dozları oluşturmuştur. MIRD model hastaya spesifik dozimetri imkanı sunmaktadır ve rutinde Y-90 mikro küre dozimetri hesaplamaları için kullanışlıdır.

4.3.4. Partisyon Model ile Hesaplanan Tümör, Karaciğer ve Akciğer dozları

Partisyon model ile hesaplanan aktivite miktarları hastalara verildiği takdirde normal KC, tümör ve akciğerin alacağı dozlar (Gy) Tablo 4.12’ de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: Partisyon model ile belirlenen aktivite miktarlarının oluşturacağı dozlar.

Hasta No	Aktivite (MBq)	Dozlar		
		Normal KC (Gy)	Tümör (Gy)	Akciğer (Gy)
1	2297.7	29.53	134.30	5.44
2	2197.8	39.52	96.66	8.75
3	1828.91	15.58	131.99	9.73
4	1853.14	39.95	150.34	6.46
5	1208.79	39.72	95.64	5.16
6	1628.37	6.80	126.68	7.58
7	1438.56	29.90	216.75	3.71
8	1498.5	21.71	107.90	11.94
9	1498.5	39.35	93.87	3.44
10	1558.44	39.48	102.00	3.10
11	1498.5	29.83	150.19	6.88
12	1648.35	39.33	86.34	3.62
13	1498.5	34.43	189.02	5.49
14	2747.25	30.03	71.30	8.12
15	2497.5	39.79	90.77	5.68
16	2567.43	39.86	93.00	8.20
17	2027.97	22.16	214.55	6.84
18	1668.33	15.95	106.09	4.25
19	1758.24	29.95	164.72	7.06
20	1658.34	39.85	93.76	7.22
21	370.12	5.23	214.25	1.84
22	1178.82	29.85	108.34	2.41
23	1558.44	29.89	93.91	2.60
24	789.21	29.91	125.23	3.17
25	2397.6	39.89	107.25	10.08
26	1228.77	29.84	122.79	4.06
27	1448.55	39.87	86.62	3.12

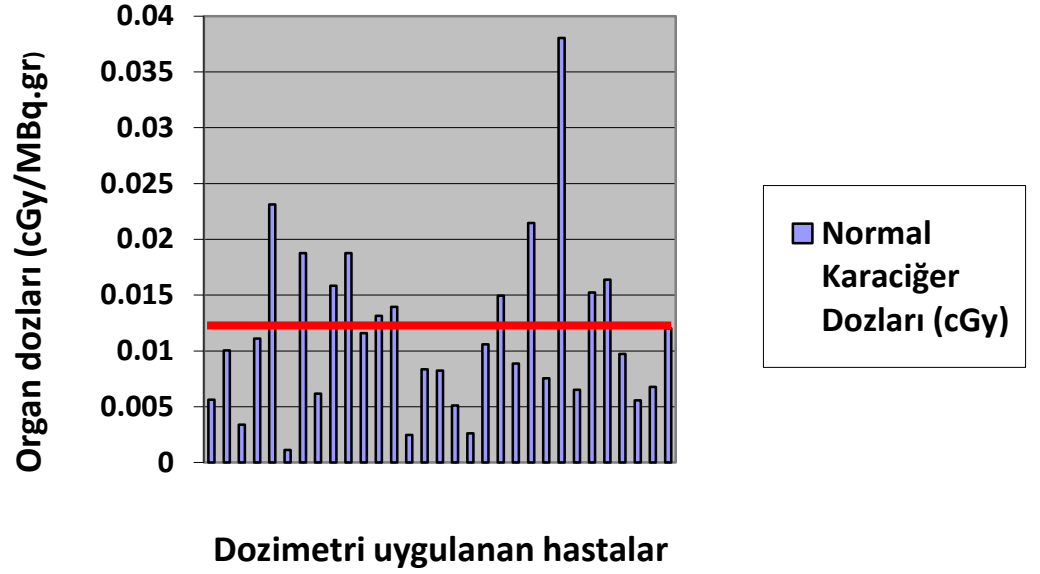
Tablo 4.12 devam ediyor.

28	2057.2	39.38	96.53	7.96
29	1110.08	10.31	139.46	3.10
30	1293.70	17.64	190.76	6.56
31	1408.59	29.92	127.28	3.73
Ort.±SD:	1658.72±1.31	29.82±0.17	126.72±0.36	5.72±0.07

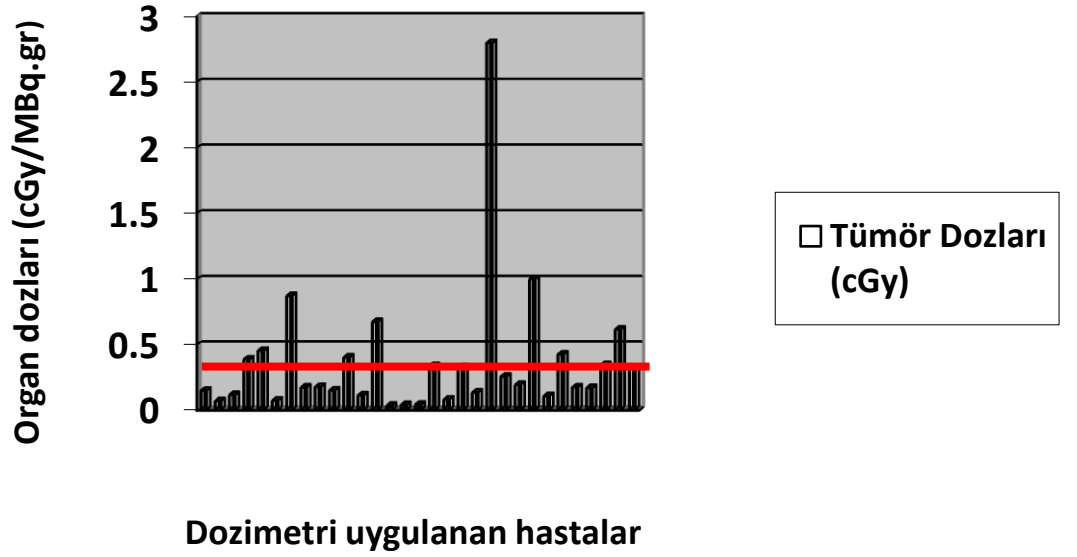
Bu verilere göre ortalama 1658.72 ± 1.31 MBq aktivite verildiğinde, ortalama normal karaciğer dozu 29.82 ± 0.17 Gy, ortalama tümör dozu 126.72 ± 0.36 Gy ve ortalama akciğer dozu 5.72 ± 0.07 Gy olarak hesaplanmıştır. Tabloda koyu renkle gösterilen dozlar, referans kabul edilen maksimum 30-35 Gy 'lik karaciğer dozunu [65] aşmaktadır. Maksimum 12 Gy' lik akciğer dozunu [66] aşan hiçbir radyasyon doz değeri yoktur. Ortalama normal karaciğer ve akciğer doz değeri baz alınarak söylenebilir ki MIRD 'den türetilen Partitasyon modele göre verilmesi planlanan aktivite miktarları kritik organlarda tolare edilebilecek radyasyon dozları oluşturmuştur. Partitasyon model hastaya spesifik dozimetri imkanı sunmaktadır ve MIRD yönteme alternatif olarak Y-90 mikro küre dozimetri hesaplamaları için kullanılabilir.

4.4. HASTA DOZLARININ NORMALİZE EDİLMİŞ DEĞERLERİ

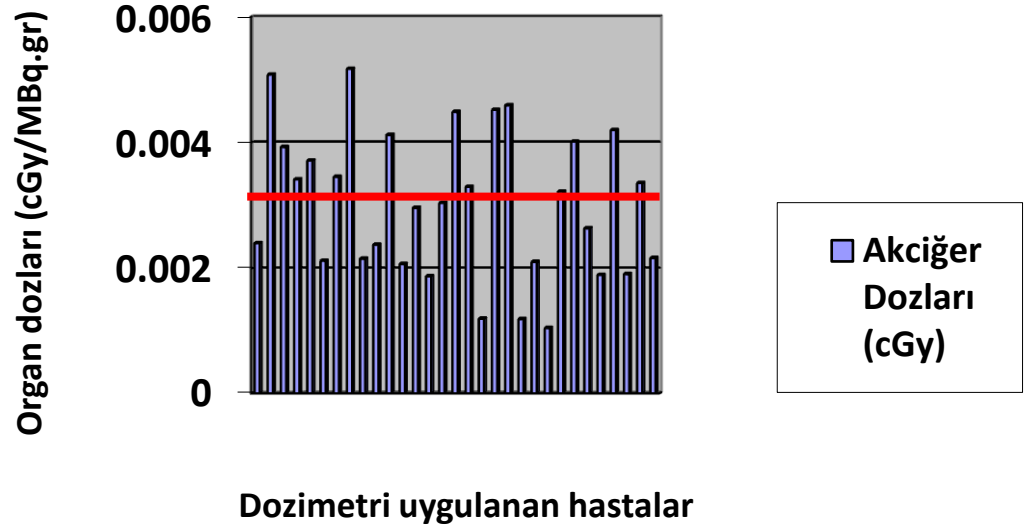
Hastada tedavi edilecek tümör dokusuna ve kritik organlar olarak kabul edilen normal karaciğer ve akciğer dokusuna birim aktivite (1 MBq) başına ne kadar radyasyon dozu (cGy) verildiği dozimetri için en uygun model olan MIRD modele göre standardize edildi. MIRD modele göre verilmesi ön görülen aktivite miktarları 1 MBq'e fikse edilerek 1 gr başına normal karaciğer, tümör ve akciğer normalize doz (cGy) değerleri hesaplandı.



Şekil 4.8: Normal karaciğer dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.



Şekil 4.9: Tümör dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.



Şekil 4.10: Akciğer dokusu için hesaplanan normalize doz (cGy) değerleri.

1 MBq Y-90 aktivitesi; 1 gr normal karaciğer dokusunda maksimum 0.038 ile minimum 0.001 cGy arasında radyasyon dozu bıraktığı, 1 gr tümör dokusunda maksimum 2.799 ile 0.036 cGy arasında radyasyon dozu bıraktığı, 1 gr akciğer dokusunda maksimum 0.005 ile minimum 0.001 cGy arasında radyasyon dozu bıraktığı bulundu.

Şekil 4.7, 4.8 ve 4.9'da kırmızı şeritler ile gösterilen ortalama normalize radyasyon doz değerleri 1 gr normal karaciğer dokusunda 0.011 ± 0.003 cGy, 1 gr tümör dokusunda 0.363 ± 0.019 cGy, 1 gr akciğer dokusunda 0.003 ± 0.001 cGy olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Y-90 mikroküre tedavisi ameliyat edilemeyen, kısmi ameliyat edilen, kemoterapi veya radyoterapiden fayda görmeyen primer ve metastatik karaciğer tümürlü hastalar için geliştirilen en efektif tedavi şeklidir. Tedavi sonrası radyoterapi ve kemoterapi yan etkileri görülmezken sadece karaciğer ve midede hafif ağrı şikayetleri olmaktadır. Bu ağrılar için tedavi sonrasında ilaç alınması mümkündür. Bu yönüyle Y-90 mikroküre tedavisi, hasta için gerekli aktivite miktarını hesaplama imkanı sunan dozimetri çalışması ve profesyonel bir girişimsel radyolog ile nükleer tıp uzmanı koordinasyonu sonucunda ciddi komplikasyonların görülmediği, güvenilir bir tedavi şeklidir.

Beta yayıcı olan Y-90 karaciğer dışına çıkamadığı için radyasyondan korunma adına hastanın hastanede kalmasını gerektirecek bir durum mevcut değildir. Tedavi sonrası katater çekildikten 3-4 saat sonra hasta taburcu edilebilir fakat hastalar genel olarak takip amacıyla bir gece müşahede altında tutulmalıdır.

Efektif bir tedavi sağlamak için bu yüksek lisans tez çalışmasında primer veya metastatik karaciğer kanseri teşhisi konulmuş hastaların, hastaya-spesifik radyasyon dozimetrisini yapmak ve bunun için gereken parametreleri en doğru şekilde belirlemek amaçlandı.

İlk olarak tipik bir Y-90 mikroküre tedavi öncesi, hastanın karaciğer fonksiyonunu belirlemek için Bilirubin, INR, Albumin gibi biyokimyasal parametreleri kan tahlili istenerek incelenir. Bu parametreler sadece total karaciğer fonksiyonlarını gösterir, segmental veya lobar karaciğer fonksiyonları hakkında bilgi veremezken, bunun yerine tez çalışmamızda tercih ettiğimiz gibi, Ekman ve diğ. [106] 'nin geliştirdiği metodolojiye göre klirens hesaplaması yaparak karaciğer fonksiyonunu belirlemek %79 başarı sağlamıştır.

Tc-99m-MAA radyofarmasötüğü tümör içinde tutulum gösterirken normal karaciğer dokusunda tutulmaz. Bu yüzden total karaciğer hacmini Tc-99m-MAA sintigrafisi

görüntüsü üzerinden hesaplamak doğru değildir. Bu yüzden tez çalışmamızda, total karaciğer hacminin hesaplanması için hastaların BT görüntülerinin kullanılması uygun bulundu [115].

Tümör şekli ve hacmi hastadan hastaya değişmekle beraber, belli bir geometriye sahip değildir. Bu yüzden tez çalışmamızda hastaların Tc-99m-MAA SPECT görüntüleri ile düzensiz şekilli bir nesnenin hacmini hesaplamak için geliştirilen matematiksel Cavalieri Prensibi kullanıldı [107-110].

Çalışmamızda SF literatürde belirtildiği gibi, ^{99m}Tc-MAA planar görüntüleri kullanılarak belirlendi [111]. Sadece anterior görüntü üzerinden hesaplama yapmak yerine anterior-posterior görüntüler üzerinden ayrı ayrı hesaplanan SF değerleri geometrik ortalama alınarak kullanıldı. Sonuçlara t-student istatistik analizi uygulandığında anterior-posterior geometrik ortalama SF değerlerinin, anterior SF değerlerinden %96 oranı ile daha doğru sonuçlar verdiği görüldü.

Doz hesaplamaları için gerekli bir diğer parametre olan TKO, tek boyut bilgisi taşıyan Tc-99m-MAA planar görüntüsü yerine 3 boyutlu sayım yoğunluğu taşıyan, gerçek sayımı gösteren SPECT görüntüsü kullanılarak belirlendi [113].

Y-90 mikro küre tedavisinde uygulanan dozimetri modellerinin tarihsel gelişim sırası Empirik, BSA, MIRD, Partisyon ve son olarak Voksele dayalı Monte Carlo modelidir [85, 105]. Bu yöntemlerden Empirik ve BSA klinikte pratik olarak dozimetri yapma imkanı sağlasalar da sadece hastanın boy, ağırlık, tümör kütlesi, karaciğer kütlesini kullanarak yaklaşık olarak verilmesi gereken aktivite miktarını belirlerler. Nitekim Empirik modele göre belirlenen aktivite miktarları hastalara verildiğinde, ortalama normal karaciğer dozu 40.14 ± 0.20 Gy, ortalama tümör dozu 197.62 ± 0.45 Gy ve ortalama akciğer dozu 7.39 ± 0.08 Gy olarak hesaplanmıştır. Bu durumda tümör dozu tedavi edilirken kritik organlardan biri olan karaciğer dozu 18 hastada referans kabul edilen maksimum 30-35 Gy 'lık karaciğer dozunu [65] aşmaktadır. İlâveten 1 hastada akciğer dozunun belirlenen sınırların [66] üzerinde olduğu görüldü. Dolayısıyla, Empirik modele göre verilmesi planlanan aktivite miktarlarının, kritik organlarda yüksek radyasyon dozları oluşturması toksisiteye neden olabileceğinden, uygulanması

önerilmemektedir. Bulgularımıza göre, Empirik model ile hastaya spesifik dozimetri yapılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

BSA modele göre belirlenen aktivite miktarları hastalara verildiğinde, ortalama dozların referans kabul edilen maksimum 30-35 Gy karaciğer dozunu [65] ve maksimum 12 Gy akciğer dozunu [66] aşmadığı görülse de 14 hastada karaciğer dozlarının ve 1 hastada akciğer dozunun belirlenen sınırların üzerinde olduğu belirlendi. Dolayısıyla çalışmamızda, BSA model de toksisiteye neden olabileceği tehlikesiyle kabul edilemeyen bir dozimetri modeli olarak belirlenmiştir.

MIRD ve temelde MIRD formalizminden türetilmiş Partitasyon modeli önceki modellere göre daha bilimsel temellere dayanmaktadır [114]. Hastaların tümör kütlesi, karaciğer kütlesi, akciğer kütlesi, SF, TKO, $Uptake_{karaciğer}$, $Uptake_{tümör}$ gibi parametreler hesaplanarak verilmesi gereken optimal aktivite miktarını belirlerler. Yüksek akciğer şanti gösteren hastalarda akciğeri istenilen dozda tutma kaydıyla verilecek aktivite miktarının belirlenmesi, enjekte edilecek aktivite miktarına ait teorik bir limit bulundurmaması, tümör, karaciğer ve akciğer dozlarını kontrol altında tutma olanağı tanınması bu modellerin avantajlarından. S. Ho ve diğ.'nin yaptığı çalışmada [114], tedavi öncesi Partitasyon model ile hesaplanan tümör ve normal karaciğer dozları ile aktivitenin verilmesini takiben intra operativ gama prob ile ölçülen tümör ve normal karaciğer dozları arasında sırasıyla $r=0.89$ ve $r=0.92$ şeklinde güçlü bir ilişki olduğu görülmüştü. Tez çalışmamızda da deneyimlerimize ve literatüre dayanarak, kritik organ dozlarını istenilen düzeyde tutarken, tümöre tedavi için gereken optimal aktivite miktarını gerçeğe en uygun ve rutin klinik nükleer tıp uygulamaları içerisinde kısa sürede sonuç veren MIRD ve Partitasyon modellerin kullanılması uygun bulundu.

Dozimetrisinin geleceği olan voksele dayalı Monte Carlo Model, tedavi öncesi 3 boyutlu simülasyon yapma olanağı sağlar. Simülasyonda bir dizi kod kullanılarak, kullanılacak radyofarmasötik özellikleri ve miktarı, hasta özellikleri ve organ boyut ve geometrileri, dedekte edecek cihaz ve özellikleri, dedekte edilmek istenen fiziksel olay ve daha bir çok parametre oluşturulur. Simülasyon programları ile hastaya ait doz hacim histogramı çıkarılarak verilmesi planlanan aktivite miktarına bağlı olarak kritik organların ve tümörün aldığı dozlar kesin olarak belirlenir.

6. KAYNAKLAR

- [1]. D'Angelica, M. and Fong, Y., 2004, The liver, In: Townsend C.M. (ed.), *Sabiston Textbook of Surgery 17nd edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 1513-69.
- [2]. Moore, K.L., 1992, *Clinically Oriented Anatomy: The abdomen 3rd edition*, Williams & Wilkins, Baltimore, 127-242.
- [3]. Skandalakis, J.E., Skandalakis, P.N., Skandalakis, L.J., Çeviri: Seven, R., Yaltı, T., Erbil, Y., Değerli, Ü., 2000, *Cerrahi anatomi ve teknik, Karaciğer 2. baskı*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 531-72.
- [4]. Cantlie, J., 1898, On a new arrangement of the right and left lobes of liver, *J. Anat*, iv-ix.
- [5]. Blumgart, L.H., Hann, L.E., 2000, *Surgical and radiologic anatomy of the liver and biliary tract*, WB Saunders, London, 3-34.
- [6]. Goldsmith, N.A., Woodburne, R.T., 1957, The surgical anatomy pertaining to liver resection, *Surg Gynecol Obstet*, 105, 310-8.
- [7]. Rutkauskas, S., Gedrimas, V., Pundzius, J., Barauskas, G., 2006, Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver, *Medicina Kaunas*, 42, 98-106.
- [8]. Gupta, S.C., Gupta, C.D., Arora, A.K., 1977, Subsegmentation of the human liver, *J. Anat*, 124, 23-41.
- [9]. Gupta, S.C., Gupta, C.D., Gupta, S.B., 1981, Hepatovenous segments of the human liver, *J Anat*, 133, 1-6.
- [10]. Chenoweth, A.I., 1952, Early results following therapeutic ligation of the hepatic artery; preliminary report of cases, *Ann Surg*, 135, 756-764.
- [11]. Forman, W.B., Barnhart, M.I., 1964, Cellular site for fibrinogen synthesis. *JAMA*, 187, 168-174.
- [12]. Gilfillan, R.S., Hills, H.L., 1950, Anatomic study of the portal vein and its main branches, *Arch Surg*, 61, 449-461.
- [13]. Michels, N.A., 1951, The hepatic, cystic and retroduodenal arteries and their relations to the biliary ducts with samples of the entire celiacal blood supply, *Ann Surg*, 133, 503-524.

- [14]. Junqueira, L.C., Carnerio, J., Kelley, R.O., 1995, *Basic histology Glands associated with the digestive tract*, 8nd edition, Appleton & Lange, London.
- [15]. Clark, W.R. J.R., Leather, R.P., 1970, Hemostasis during liver resections, *Surgery*, 67, 556-557.
- [16]. Guyton, A.C., Hall, J.E., 1996, *Textbook of medical physiology: The liver as an organ*, 9nd edition, WB Saunders company, Philadelphia, 883-888.
- [17]. Thapa, B.R., Walia, A., 2007, Liver function tests and their interpretation, *Indian J Pediatr*, 74, 663-671.
- [18]. Gren, R.M., Flam, S., 2002, AGA technical review of evaluation of liver chemistry tests, *Gastroenterology*, 123, 1367-1384.
- [19]. Nalpus, B., Vassault, A., Charpin, S., Lacour, B., 1986, Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit, *Hepatology*, 6, 608-614.
- [20]. Park, G.J., Lin, B.P., Ngu, M.C., Jones, D.B., 2000, Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis?, *J Gastroenterol Hepatol*, 15, 386-390.
- [21]. Ayşan, E., Kılıç, K., Kınacı, E., Başak, F., 2004, Karaciğer parenkim kanamasının engellenmesinde alüminyum sulfatın etkinliği, *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 20, 147-152.
- [22]. Hagerstrand, I., 1975, On histochemical enzyme changes in association with canalicular activity of alkaline phosphatase in human liver, *Acta Pathol Microbiol Scand*, 83, 527-533.
- [23]. Klatskin, G., Conn, H.O., 1993, *Histopathology of the Liver*, First edition, Oxford University Press, USA.
- [24]. Bret, P.M., Labadie, M., Bretagnolle, M., Paliard, P., Fond, A., Valette, P.J., 1988, Hepatocellular carcinoma: diagnosis by percutaneous fine needle biopsy, *Gastrointest Radiol*, 13 (3), 253-255.
- [25]. Wands, J., Blum, H., 1991, Primary hepatocellular carcinoma, *N Engl J Med*, 325 (10), 729-731.
- [26]. Montalto, G., Cervello, M., Giannitrapani, L., Dantona, F., Terranova, A., Castagnetta, L.A., 2002, Epidemiology risk factors and natural history of hepatocellular carcinoma, *Ann N Y Acad*, 963, 13-20.
- [27]. Gomaa, A.I., Khan, S.A., Toledano, M.B., 2008, Hepatocellular carcinoma: epidemiology risk factors and pathogenesis, *World J Gastroenterol*, 14 (27), 4300-4308.

- [28]. Parikh, S., Hyman, D., 2007, Hepatocellular Cancer: A Guide for the Internist, *Am J Med*, 120, 194-202.
- [29]. Moroz, P., Jones, S.K., Gray, B.N., 2001, Status of hyperthermia in the treatment of advanced liver cancer, *J Surg Oncol*, 77 (4), 259-269.
- [30]. Liu, C.J., Kao, J.H., Hepatitis, B., 2007, Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Pathogenic Role of Viral Factors, *J Chin Med Assoc*, 70, 141-145.
- [31]. Chou, W.H., Yoneyama, T., Takeuchi, K., Harada, H., Saito, I., Miyamura, T., 1991, Discrimination of hepatitis C virus in liver tissues from different patients with hepatocellular carcinomas by direct nucleotide sequencing of amplified cDNA of the viral genome, *J Clin Microbiol*, 29 (12), 2860-2864.
- [32]. Suruki, R.Y., Mueller, N., Hayashi, K., Harn, D., DeGruttola, V., Raker, C.A., Tsubouchi, H., Stuver, S.O., 2006, Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15 (12), 2521-2525.
- [33]. IARC, 1993, Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Human: Aflatoxins, 56, 245-395.
- [34]. Newberne, P.M., Butler, W.H., 1969, Acute and Chronic Effects of Aflatoxin on the Liver of Domestic and Laboratory Animals, *Cancer Res*, 29, 236-250.
- [35]. Ravoet, C., Bleiberg, H., Gerard, B., 1993, Non-surgical treatment of hepatocarcinoma, *J Surg Oncol*, 3, 104-111.
- [36]. Davila, J.A., Morgan, R.O., Shaib, Y., McGlynn, K.A., El-Serag, H.B., 2005, Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study, *Gut*, 54 (4), 533-539.
- [37]. Wright, T.L., Venook, A.P., Millward-Sadler, G.H., 1992, Hepatic Tumours, Wright's Liver and Biliary Disease, In: Millward-Sadler, G.H. (ed.), Vol 2, 3rd Ed., WB Saunders, Philadelphia, 1079-1121.
- [38]. Marn, C.S., Francis, I.R., 1992, CT of portal venous occlusion, *AJR Am J Roentgenol*, 159 (4), 717-726.
- [39]. Chebib, I., Shabani-Rad, M.T., Chow, M.S., Zhang, J., Gao, Z.H., 2007, Microvessel density and clinicopathologic characteristics in hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis, *Biomark Insights*, 2, 59-68.
- [40]. Haratake, J., Takeda, S., Kasai, T., Nakano, S., Tokui, N., 1993, Predictable factors for estimating prognosis of patients after resection of hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 72 (4), 1178-1183.

- [41]. Brandt, D.J., Johnson, C.D., Stephens, D.H., Weiland, L.H., 1988, Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *AJR Am J Roentgenol*, 151 (2), 295-299.
- [42]. Choi, B.I., Kim, T.K., Han, J.K., Chung, J.W., Park, J.H., Han, M.C., 1996, Power versus conventional color Doppler sonography: comparison in the depiction of vasculature in liver tumors, *Radiology*, 200 (1), 55-58.
- [43]. Craig, J.R., Peters, R.L., Edmondson, H.A., Omata, M., 1980, Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features, *Cancer*, 46 (2), 372-379.
- [44]. Friedman, A.C., Lichtenstein, J.E., Goodman, Z., Fishman, E.K., Siegelman, S.S., Dachman, A.H., 1985, Fibrolamellar hepatocellular carcinoma, *Radiology*, 157 (3), 583-587.
- [45]. Foster, J.H., 1990, Surgical Treatments of metastatic liver tumors, *Hepato-gastroenterol*, 37, 182-187.
- [46]. Weiss, L., Grundmann, E., Torhorst, J., Hartveit, F., Moberg, I., Eder, M., Fenoglio-Preiser, C.M., Napier, J., Horne, C.H., Lopez, M.J., 1986, Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies, *J Pathol*, 150 (3), 195-203.
- [47]. Garrean, S., Muhs, A., Bui, J.T., Blend, M.J., Owens, C., Helton, W.S., Espat, N.J., 2007, Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT, *World J Gastroenterol*, 13 (21), 3016-3019.
- [48]. Kennedy, A.S., Coldwell, D., Nutting, C., Murthy, R., Wertman, D.E., Loehr, S.P., Overton, C., Meranze, S., Niedzwiecki, J., Sailer, S., 2006, Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 (2), 412-425.
- [49]. Schwartz, S.I., Shires, G.T., Spencer, F.C., 1989, *Principles of surgery*, Fifth edition, Mc Graw- Hill Company.
- [50]. Sugarbaker, P.H., Kemeny, N., 1989, Management of metastatic cancer to the liver, *Adv Surg*, 22, 1-56.
- [51]. Stangl, R., Altendorf-Hofmann, A., Charnley, R.M., Scheele, J., 1994, Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases, *Lancet*, 343 (8910), 1405-1410.
- [52]. Wanebo, H.J., Semoglou, C., Attiyeh, F., Stearns, M.J., 1978, Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases, *Am J Surg*, 135 (1), 81-85.
- [53]. Ruutiainen, A.T., Soulen, M.C., Tuite, C.M., Clark, T.W., Mondschein, J.I., Stavropoulos, S.W., Trerotola, S.O., Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver, *J Vasc Interv Radiol*, 18 (7), 847-855.

- [54]. Delcore, R., Friesen, S.R., 2004, Gastrointestinal neuroendocrine tumors, *J Am Coll Surg*, 178, 188–211.
- [55]. Rhee, T.K., Lewandowski, R.J., Liu, D.M., Mulcahy, M.F., Takahashi G., Hansen, P.D., Benson, A.B., Kennedy, A.S., Omary, R.A., Salem, R., 2008, 90Y Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Liver Tumors Preliminary Results From a Multi-institutional Experience, *Ann Surg*, 247, 1029–1035.
- [56]. Kennedy, A.S., Dezarn, W.A., McNeillie, P., Coldwell, D., Nutting, C., Carter, D., Murthy, R., Rose, S., Warner, R.R., Liu, D., Palmedo, H., Overton, C., Jones, B., Salem, R., 2008, Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients, *Am J Clin Oncol*, 31 (3), 271-279.
- [57]. Ariel, I.M., 1964, Radioactive isotopes for adjuvant cancer therapy, *Arch Surg*, 89, 244–249.
- [58]. Yip, D., Allen, R., Ashton, C., Jain, S., 2004, Radiationinduced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium microspheres in the treatment of metastatic colon cancer, *J Gastroenterol Hepatol*, 19, 347–349.
- [59]. Kennedy, A.S., Coldwell, D., Nutting, C., 2006, Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65, 412–425.
- [60]. Kennedy, A.S., McNeillie, P., Dezarn, W.A., 2009, Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin (90)Y-microspheres for unresectable hepatic tumors, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74, 1494–1500.
- [61]. Sato, K., Lewandowski, R.J., Bui, J.T., 2006, Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 29, 522–529.
- [62]. Gulec, S.A., Fong, Y., 2007, Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases, *Arch Surg*, 142:675–682.
- [63]. Geschwind, J.F., Salem, R., Carr, B.I., 2004, Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma, *Gastroenterology*, 127, 194–205.
- [64]. Breedis, C., Young, G., 1954, The blood supply of neoplasms in the liver, *Am J Pathol*, 30, 969–984.
- [65]. Austin-Seymour, M.M., Chen, G.T., Castro, J.R., Saunders, W.M., Pitluck, S., Woodruff, K.H., Kessler, M., 1986, Dose volume histogram analysis of liver radiation tolerance, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Jan 12 (1), 31-35.

- [66]. McCammon, R., Schefter, T.E., Gaspar, L.E., Zaemisch, R., Gravidahl, D., Kavanagh, B., 2009, Observation of a dose-control relationship for lung and liver tumors after stereotactic body radiation therapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, Jan 1, 73 (1), 112-118.
- [67]. Clark, H.P., Carson, W.F., Kavanagh, P.V., Ho, C.P., Shen, P., Zagoria, R.J., 2005, Staging and current treatment of hepatosellular carcinoma, *Radiographics*, 25, 3-23.
- [68]. Lexchin, J., 2007, Notice of compliance with conditions: A policy in Limbo, *Therapeutic Products Directorate*, Healthcare Policy Canada; Vol.2 No.4.
- [69]. TARGET Report 828, 2006, Intrahepatic yttrium-90 microsphere therapy for primary liver cancer, Plymouth Meeting (PA), ECRI.
- [70]. Goin, J.E., 2005, Treatment of unresectable hepatosellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: a risk-stratification analysis, *J Vasc Interv Radiol*, 16, 195-203.
- [71]. Salem, R., 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, 2006, *J Vasc Interv Radiol*, 17 (8), 1251-1278.
- [72]. Kennedy, A., Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium, 2007, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68 (1), 13-23.
- [73]. Salem, R., Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies part 2: special topics, 2006, *J Vasc Interv Radiol*, 17 (9), 1425-1439.
- [74]. SIR-Spheres microspheres, 2006, *Sirtex Medical Training Manual*, 35.
- [75]. Demir, M., 2008, *Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları*, Bayrak Ofset Mat., İstanbul.
- [76]. Covey, A.M., Brody, L.A., Maluccio, M.A., Getrajdman, G.I., Brown, K.T., 2002, Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients, *Radiology*, 224, 542-547.
- [77]. Lewandowski, R.J., Sato, K.T., Atassi, B., 2007, Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 30, 571-592.
- [78]. Yip, D., Allen, R., Ashton, C., Jain, S., 2004, Radiation-induced ulceration of the stomach secondary to hepatic embolization with radioactive yttrium

microspheres in the treatment of metastatic colon cancer, *J Gastroenterol Hepatol*, 19, 347–349.

[79]. Murthy, R., Nunez, R., Szklaruk, J., 2005, Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications, *Radiographics*, 1, 41–55.

[80]. Özkocaman, V., , 2012, *THD Hematolojide Destek Tedaviler ve Enfeksiyonlar Kursu Kitabı*, Ekrtramedüller toksisite: Değerlendirme derecelendirme prognostik faktörler, 22-32.

[81]. Alexandrescu, D.T., Wiernik, P.H., Dutcher, J.P., 2006, *Chemotherapy Toxicities and Complications*, Clinical Hematology, In: High, K.A. (ed.), MOSBY Elsevier, Philadelphia, Chapter 90, 1144-1154.

[82]. Kurkjian, D.C., Ozer, H., 2008, *Management of advers effects of treatment*, Cancer, In: Rosenberg's, S.A., (ed.), 8th edition, Chapter 63, Philadelphia, 2617-2638.

[83]. Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., Perry, M.C., 2006, Hepatotoxicity of chemotherapy, *Semin Oncol*, 33, 50-67.

[84]. Geraci, J.P., Mariano, M.S., Jackson, K.L., 1991, Hepatic radiation injury in the rat, *Radiat Res*, 125 (1), 65-72.

[85]. SIR-Spheres microspheres, *Sirtex Medical Training Manual* , 33.

[86]. SIR-Spheres microspheres, *Sirtex Medical Training Manual* , 33-34.

[87]. Gulec, S.A., Mesoloras, G., Stabin, M., 2006, Dosimetric Techniques in 90Y-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations, *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 47, No.7.

[88]. Ariel, I.M., 1965, Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the intra-arterial administration of radioactive isotopes, *Ann Surg*, 162, 267-278.

[89]. Ariel, I.M., Pack, G.T., 1967, Treatment of inoperable cancer by intraarterial radioactive isotopes and chemotherapy, *Cancer*, 20, 793-804.

[90]. Grady, E.D., 1979, Internal radiation therapy of hepatic cancer, *Dis Colon Rectum*, 22, 371-375.

[91]. Mantravadi, R.V.R., Spigos, D.G., Tan, W.S., Felix, E.L., 1982, Intraarteriat yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy, *Radiology*, 142, 783-786.

[92]. Ariel, I.M., Padula, G., 1982, Treatment of asymptomatic metastatic cancer to the liver from primary colon and rectal cancer by the intraarterial administration of chemotherapy and radioactive isotopes, *J Surg Oncol*, 20, 151-156.

- [93]. Herba, M.J., Illescase, F.F., ThMwell, M.P., 1988, Hepatic malignancies: improved treatment with intraarterial Y-90, *Radiology*, 169, 311-314.
- [94]. Blanchard, R.J.W., Morrow, I.M., Sutherland, J.B., 1989, Treatment of liver tumours with yttrium-90 microspheres alone, *J Can Assoc Radiol*, 40, 206-210.
- [95]. Houle, S., Yip, T.C.K., Shepherd, F.A., 1989, Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres, *Radiology*, 172, 857-860.
- [96]. Shepherd, F.A., Rostein, L.E., Houle, S., Yip, T.C.K., Paul, K., Sniderman K.W., 1992, A phase I dose escalation trial of yttrium-90 microspheres in the treatment of primary hepatocellular carcinoma, *Cancer*, 70, 2250-2254.
- [97]. Andrews, J.C., Walker, S.C., Ackermann, R.J., Cotton, L.A., Ensminger, W.D., Shapiro, B., 1994, Hepatic radioembolization with yttrium- 90 containing glass microspheres: preliminary results and clinical follow-up, *J Nucl Med*, 35, 1637-1644.
- [98]. Lau, W.Y., Leung, W.T., Ho, S., 1994, Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study, *Br J Cancer*, 70, 994-999.
- [99]. Burton, M.A., Gray, B.N., Jones, C., Coletti, A., 1989, Intraoperative dosimetry of ^{90}Y in liver tissue, *Nucl Med Biol*, 16, 495-498.
- [100]. Burton, M.A., Gray, B.N., Klemp, P.F., Kelleher, D.K., Hardy, N., 1989, Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25, 1487-1491.
- [101]. Burton, M.A., Gray, B.N., Kelleher, D.K., Klemp, P.F., 1990, Selective internal radiation therapy: validation of intraoperative dosimetry, *Radiology*, 175, 253-255.
- [102]. Gray, B.N., Burton, M.A., Kelleher, D., Klemp, P., Matz, L., 1990, Tolerance of the liver to the effects of yttrium-90 radiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18, 619-623.
- [103]. Weber, D.A., Eckeman, K.F., Dillman, L.T., Ryman, J.C., 1989, MIRD: radionuclide data and decay schemes, *New York: Society of Nuclear Medicine*, 159.
- [104]. Synder, W.S., Ford, M.R., Warner, G.G., Watson, S.B., 1975, "S" absorbed dose per unit cumulative activity for selected radionuclides and organs NM/MIRD. Pamphlet No: 11, *New York: Society of Nuclear Medicine*.
- [105]. Keyvan, J., 2011, Review of Fast Monte Carlo codes for dose calculation in radiation therapy treatment planning, *J Med Signals Sens*, 1 (1), 73-86.
- [106]. Ekman, M., 1996, Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers, *Nucl. Med. Commun.*, 17 (3), 235-42.

[107]. Mayhew, T.M., Olsen, D.R., 1991, Magnetic resonance imaging (MRI) and model free estimates of brain volumes determined using the Cavalieri principle, *J Anat*, 178, 133-44.

[108]. Pakkenberg, B., 1992, Stereological quantification of human brains from normal and schizophrenic individuals, *Acta Neurol Scand*, 137, 20-33.

[109]. Mackay, C.E., Pakkenberg, B., Roberts, N., 1999, Comparison of compartment volumes estimated from MR images and Physical sections of formalin fixed cerebral hemispheres, *Acta Stereol*, 18, 149-59.

[110]. Sahin, B., Aslan, H., Unal, B., 2001, Brain volumes of the lamb, rat and bird do not show hemispheric asymmetry: A stereological study, *Image Anal Stereol*, 20, 9-13.

[111]. Gulec, S.A., Mesoloras, G., Stabin, M., 2006, Dosimetric Techniques in 90Y-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations, *The Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 47, No:7.

[112]. Gandhi, S.J., 2013, Tc-99m macro aggregated albumin scintigraphy - indications other than pulmonary embolism: A pictorial essay, *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 28, 3, 152-162.

[113]. Gulec, S.A., 2007, 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.*, 5-15.

[114]. Ho, S., Lau, W.Y., Leung, T.W.T., Chan, M., Ngar Y.K., 1996, Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours, *Eur J Nucl Med*, 23, 947-952.

[115]. Dezarn, W.A., 2011, Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies, *American Association of Physicists in Medicine*.

7. EKLER

8. ÖZGEÇMİŞ

Fotoğraf
(Bilgisayar
Çıktılı)

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Handan TANYILDIZI
Uyruğu	T.C.
Doğum tarihi, Yeri	22.08.1988, Eminönü
Telefon	05383090319
E-mail	handantanyildizi@hotmail.com
Web adres	-

Eğitim

Derece	Kurum/Anabilim Dalı/Programı	Yılı
Doktora	-/	
Yüksek Lisans	İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü/ Fizik/ Nükleer Fizik	2014
Lisans	İ.Ü. Fen Fakültesi/ Fizik Bölümü	2007
Lise	Atakent Lisesi/Sayısal Bilimler	2002

Makaleler / Bildiriler

1. M. Demir et al. (**H.Tanyildizi**), "The Evaluation of Urine Activity and External Dose Rate from Patients Receiving Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer". Radiation Protection Dosimetry (2013), pp. 1–5
doi:10.1093/rpd/nct036

2. **H. Tanyildizi**, “Y-90 SPECT ve PET Çekimlerinde Fiziksel Parametrelerin Optimizasyonu ve Klinik Görüntülerin Kantifikasyonu” , 8.Ulusal Fizik Öğrencileri Kongresi, 24-30 Haziran 2012, Sakarya, Türkiye.
3. **H. Tanyildizi**, “Y-90 SPECT ve PET Çekimlerinde Fiziksel Parametrelerin Optimizasyonu ve Klinik Görüntülerin Kantifikasyonu-Genişletilmiş Çalışma” , 29th International Physics Congress, 5-8 September 2012, Bodrum, Turkey.
4. C. İffet et al. **H.Tanyildizi**, “Lesion Detection With Gamma Camera Using Radioiodine”, 29th International Physics Congress, 5-8 September 2012, Bodrum, Turkey.
5. M. Demir et al. **H.Tanyildizi**, “Optimization of Physical Parameters and Quantification of Clinical Data in SPECT and PET/CT Imaging with Y-90”, EANM, October 2012
6. İ. Cavdar et al. **H.Tanyildizi**, “Evaluation of Partial Volume Effect in Scintigraphic Images”, 2nd European Nuclear Physics Conference-EuNPC, 16-21 September 2012, Bucharest, Romania.
7. **H. Tanyildizi**, “Y-90 SPECT ve PET Çekimlerinde Fiziksel Parametrelerin Optimizasyonu ve Klinik Görüntülerin Kantifikasyonu-Retrospektif Değerlendirme” , 24.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi- Oral Sunum, 4-8 Nisan 2013, Antalya, Türkiye.
8. **H. Tanyildizi**, “Y-90 Mikroküre Tedavisi Yapılan Hastave Atıklarından Çevreye Salınan Radyasyon Miktarının Belirlenmesive Çalışanların Maruz Kaldığı Dozların Değerlendirilmesi” , 25.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 6-10 Nisan 2013, Antalya, Türkiye.

9. **H. Tanyildizi**, “Hepatobiliyer Sistem Sintigrafisinde Tc-99m-Mebrofenin Kullanılarak Farklı Klirens Hesaplama Metodlarının Karşılaştırılması” , 25.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 6-10 Nisan 2013, Antalya, Türkiye.
10. N. Yeyin et al. **H.Tanyildizi**, “Lu-177 DOTA-TATE ile Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavisinde Absorbe Doz Değerleri”, 25.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 6-10 Nisan 2013, Antalya, Türkiye.
11. M. Demir, **H. Tanyildizi**, et. al., “Radyoembolizasyon tedavisinde radyasyon güvenliği ve dozimetri” , 25.Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 6-10 Nisan 2013, Antalya, Türkiye.
12. N. Yeyin et al. **H.Tanyildizi**, “Radiation absorbed dose calculation of Lu-177-DOTA-TATE therapy in patients with somatostatin receptor expressing tumors” , SNMMI June 8-12 2013, Vancouver, BC, Canada.
13. S. Yilmaz et al. **H.Tanyildizi**, “Assessment of lobar functional liver status by liver mebrophenin clearance rate using Tc-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy” , SNMMI June 8-12 2013, Vancouver, BC, Canada.
14. **H. Tanyildizi** et al., “Tc-99m mebrophenin hepatobiliary scintigraphy for assessment of lobar functional liver status by liver mebrophenin clearance rate in patients”, Turkish Physical Society 30th International Physical Congress, 2-5 September 2013, İstanbul/Turkey.
15. **H. Tanyildizi** et al., “Comparison of Different Tc-99m Mebrophenin Liver Clearance Calculation Methods Using Hepatobiliary Scintigraphy in Y-90 Microsphere Therapy Planning”, EANM’13 Oct. 19-23 2013, Lyon, France.
16. L. Kabasakal et al. **H. Tanyildizi**, “Tc-99m mebrophenin hepatobiliary scintigraphy for assessment of lobar functional liver status by liver

mebrophenin clearance rate in patients who will undergo Y-90 microsphere treatment”, EANM’13 Oct. 19-23 2013, Lyon, France.

17. **H. Tanyıldızı** et al., “TOF ve TOF Özelliği Olmayan PET/CT Cihazlarında Dedekte Edilebilen En Düşük Yttrium-90 Aktivite Miktarının Belirlenmesi ve Cihazların Kantitatif Değerlendirilmesi” , 14. Medikal Fizik Kongresi, 21-24 Kasım 2013, Antalya, Türkiye.
18. **H. Tanyıldızı** et al., “Y-90 Mikroküre Tedavisi Planlanan Hastalarda Tc-99m-Mebrofenin Radyofarmasötiği Kullanılarak Hastaya Spesifik Dozimetri Uygulaması”, 14. Medikal Fizik Kongresi, 21-24 Kasım 2013, Antalya, Türkiye.
19. B. Vatankulu et al. **H. Tanyıldızı**, “Tiroid sintigrafisi sonrası aynı gün yapılan USG korelasyonunda operatörün radyasyon dozu maruziyeti”, 26. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 6-10 Nisan 2014, Antalya, Türkiye.