



Radyonüklid Tedavi ve Dozimetrik Yaklaşımlar

Radionuclide Treatment and Dosimetric Approaches

Nalan Alan Selçuk¹, Türkay Toklu¹, Şerife İpek Karaaslan²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Radyonüklid tedavi diğer bir deyişle moleküler radyoterapi, aslında bir tür radyasyon tedavisi olarak tanımlanabilir. Bu tedavinin amacı radyonüklidlerin lokal veya sistemik yollarla uygulanması sonucu hedef dokularda destrüksiyona yol açarak hastalıklı dokuyu yok etmektir. Bu anlamda eksternal radyoterapiden farklı olarak hedef doku ışınlanmakta ve çevre dokuya minimum zarar verilmektedir. Hedeflenen dokuda absorblanan radyasyon miktarının ölçülmesi tedavi yaklaşımında temel noktayı oluşturmaktadır. Radyonüklid tedavi uygulamalarının her geçen gün giderek artması sonucunda, tedavi etkinliğinin artırılması ve bu esnada radyasyon güvenliğinin sağlanabilmesi için kişiye özel dozimetrik uygulamalar büyük önem oluşturmaktadır. Bu açıdan radyonüklid tedavi dozimetrisi radyasyon onkolojisinde olduğu gibi radyonüklid tedavi uygulamalarının da doğal bir parçası olarak düşünölmelidir. Bu derlemede nükleer tıp kliniğinde rutin uygulamalarda kullanılabilecek dozimetrik yöntemler, yöntemlerin doz cevap ilişkisi üzerindeki etkileri, tiroid kanserleri, nöroblastoma, nöroendokrin tümörler, primer ve metastatik karaciğer tümörlerindeki klinik sonuçları ve kılavuzlardaki yeri anlatılmaya çalışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklid tedavi, dozimetri, klinik cevap

Abstract

Radionuclide therapy or molecular radiotherapy may be defined as a radiation therapy. The aim of this therapy is to achieve a transfer of radiation energy to a pathological target tissue with locally or generally administered radionuclides and by this way to destruct the tissue. In this respect, unlike the external radiotherapy, as the target tissue is irradiated, there would be a minimal damage to the surrounding tissue. The estimation of the amount of absorbed radiation in the target tissue is the principal issue. As a result of the rapid development of the radionuclide treatment techniques, patient-based dosimetry concept has become an important issue for the point of the patient's radiation safety. In this respect, radionuclide therapy dosimetry may be considered as an inherent part of radionuclide therapy in principle, as in external beam radiation therapy. In this review, dosimetric techniques, the effect on dose-response relationship, and results of previously developed dosimetry methods in thyroid carcinoma, neuroblastoma, neuro-endocrine tumours, as well as primary and metastatic liver tumours are discussed.

Keywords: Radionuclide therapy, dosimetry, clinical response

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 578 48 72 **E-posta:** nalanselcuk@yeditepe.edu.tr

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

Giriş

Radyoterapi, uygulanan bölgeye yüksek dozlarda X veya gama ışınları yanı sıra hızlandırılmış elektron, proton ve ağır iyonlar ile belirli oranda enerji verilmesidir. Radyasyon hücre içerisinde iyonizasyon yoluyla hücrelerin genetik materyallerini-deoksiribonükleik asiti (DNA) bozarak bölünmelerine engel olmakta ve mitotik hücre ölümüne ya da apoptozis yolu ile hücre hasarına yol açmaktadır. Kanserli hücrelerin yanı sıra sağlıklı hücrelerin DNA'larında hasar oluşmasına rağmen, sağlıklı hücreler kendilerini tamir ederek tekrar fonksiyonel hale gelebilirler. Hücre DNA'sında oluşan etki, fotonun ya doğrudan DNA'yı oluşturan bazların aralarındaki kimyasal bağları iyonize ederek, DNA bacağının doğrudan kırılmasına bağlıdır ya da hücre içerisinde bulunan su moleküllerinde oluşan iyonizasyon sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin DNA'nın yapısından elektron kopartması ile oluşturduğu kırıklar yolu ile dolaylı yoldan gerçekleşmektedir.

Radyonüklid tedavi diğer bir deyişle moleküler radyoterapi, aslında bir tür radyasyon tedavisi olarak tanımlanabilir. Lokal veya sistemik yollarla uygulanan radyonüklitlerin patolojik hedef dokulara radyasyon enerjilerini transfer ederek doku destrüksiyonuna yol açmaları sonucu radyasyonun olumsuz etkilerinden faydalanılmaktadır. Bu anlamda eksternal radyoterapiden farklı olarak hedef doku ışınlanmakta ve çevre dokuya minimum zarar verilmektedir.

Radyasyonun doku üzerindeki etkisi Gray (Gy) cinsinden absorbe edilen radyasyon miktarı olarak ifade edilir. İnternal radyoterapide de, eksternal radyoterapide olduğu gibi kullanılan ifadeler ve birimler benzerdir ve radyasyon doz-cevap arasında hücre ölüm/sağkalım oranı açısından benzer bir ilişki vardır. Hedeflenen dokuda absorblanan radyasyonun miktarının ölçülmesi tedavi yaklaşımında temel noktayı oluşturmaktadır. Bu açıdan radyonüklid tedavi dozimetrisi radyasyon onkolojisinde olduğu gibi radyonüklid tedavinin doğal bir parçası olarak düşünülmelidir.

Literatürde "doz" teriminin kullanımında oldukça kavram kargaşası mevcuttur. Bu kavram genellikle uluslararası birimler sisteminde Gy cinsinden radyasyon miktarıdır. Oysa ki klinikte genellikle klinisyenler tarafından kullanılan "doz" terimi

uygulanan aktivite birimi olan mCi veya GBq yerine kullanılmaktadır. Dozimetrik yaklaşımların iyi bir şekilde anlaşılabilmesi için öncelikle bu ifadelerin doğru kullanılması gerekmektedir.

Bireysel hasta dozimetrisi hedefleri arasında;

1) Tedavi öncesi, tümör cevabının ve normal doku toksitesinin öngörülebilmesi için doz cevap ilişkisinin bilinmesi,

2) Her bir hasta için maksimum güvenli radyasyon absorbe dozu ile minimum efektif dozun belirlenmesi,

3) Hem farklı hastalar hem de farklı radyofarmasötikler için farklı radyonüklitlerin doz-cevap ilişkisinin karşılaştırılması,

4) Gelişen yeni uygulamalar ve yaklaşımların amacı doğrultusunda radyobiyojoloji konusunda bilgi ve deneyimin artırılması yer almaktadır.

Eksternal radyoterapide, absorbe edilen doz, radyasyonun vücuda girdiği noktadan hedef dokuya ulaşana kadar olan mesafedeki enerji kaybından hesaplanır. Radyonüklid tedavide ise radyasyon radyofarmasötiklerle hedef dokuya yönlendirilmektedir. Bu durum eksternal radyoterapiden farklı olarak hem fiziksel hem de biyokimyasal bakımdan oldukça dinamik ve metabolik bir süreçtir. Radyobiyojolojik etkilerin yanı sıra radyofarmasötiklerin vücutta emilimi, dağılımı, dönüşümü ve atılması gibi farmakokinetik özellikleri de hedef dokunun radyasyon dozunun saptanmasında önemli rol oynar (1). Eksternal radyoterapide fraksiyone şekilde ve her fraksiyonda yüksek dozlarla radyasyon verilir. Burada amaç hedef dokuda mümkün olduğu kadar çok hasar yaratmaktır. Arada ise tamir ve onarımın izlendiği tedavisiz dönemler vardır. Radyonüklid tedavi ise düşük ve giderek azalan dozda bir radyasyon tedavisi şeklindedir. Radyoterapide olduğu gibi nükleer tıpta da gama kameralar yardımı ile, uygulanan radyonüklidlerin aktivite dağılımları, sayısal veya kompartman modelleri ile integral aktiviteler saptanabilmektedir (2). Radyonüklid tedavi uygulamalarının her geçen gün giderek artması sonucunda, tedavi etkinliğinin artırılması ve bu esnada radyasyon güvenliğinin sağlanabilmesi için kişiye özel dozimetrik uygulamalar büyük önem oluşturmaktadır. Bu derlemede nükleer tıp kliniğinde rutin uygulamalarda kullanılacak dozimetrik yöntemler, yöntemlerin doz cevap ilişkisi

üzerindeki etkileri, klinik kullanımları ve kılavuzlardaki yeri anlatılacaktır.

Organ Dozimetrisi

Birçok moleküler görüntüleme cihazlarının düşük uzaysal rezolüsyonundan dolayı mükemmel bir dozimetrik yöntem yoktur ve hesaplamalar çoğunlukla yaklaşımlar üzerinedir. Klinik uygulamalarda dozimetrik incelemeler için sıklıkla tıbbi radyasyon dozu, Medical Internal Radiation Dosimetry (MIRD) formülasyonu kullanılmaktadır. MIRD yöntemi, standart büyüklükte insan vücudu ve ona ait organ modelleri üzerinde doz hesaplaması temeline dayanır. Bu yöntemde kaynak organlarda bulunan radyoaktiviteden dolayı, hedef organlarda ne kadar doz soğurulacağı hesaplanır. MIRD yöntemine göre doz aşağıdaki formülle hesaplanır;

$$D_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}} = \overset{\%}{A}_{\text{kaynak}} \times S_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}}$$

Burada $\overset{\%}{A}_{\text{kaynak}}$, kaynak organdaki kümülatif aktiviteyi, $S_{\text{hedef} \leftarrow \text{kaynak}}$ ise kaynak organdaki aktiviteden dolayı hedef organda soğurulacak doz dönüşüm faktörünü (Gy/MBq-s) simgeler (3). S faktörleri standart insan benzeşimli matematiksel fantomlar için tanımlanmış, her fantom ve her izotop için tablolaştırılmıştır. Bu faktörlere OLINDA/EXM veya MIRDose gibi yazılımlar aracılığıyla da ulaşmak mümkündür (4,5). Bu durumda dozimetri için vücut içerisindeki kaynak organlardaki kümülatif aktivitelerin belirlenmesi yeterli olacaktır. Kümülatif aktivitenin belirlenmesinde birçok yöntem tanımlanmış olmakla birlikte bu derlemede bunlardan bahsedilmeyecektir. Detaylı bilgiye MIRD kitapçık 16'dan ulaşılabilir (2). Özetle kümülatif aktivite, kaynak organlardaki aktivitenin zamana göre değişiminin belirlenmesinden sonra elde edilen zaman-aktivite eğrisinin altında kalan alandır. Her kaynak organ için kümülatif aktivite belirlendikten sonra bunlar ilgilenilen hedef organların S faktörleri ile çarpılarak hedef organlardaki soğurulan dozlar hesaplanır. Belirli radyonüklidler için birim kümülatif aktivite başına düşen S faktörleri MIRD 11 no'lu kitapçıkta belirtilmektedir. Aslında S faktörü her bir radyonüklidin bir organa verdiği enerjidir. Genel olarak dozimetrik yaklaşımları kemik iliği dozimetrisi ve lezyon (tümör) dozimetrisi olarak 2 başlıkta toplanabilir.

Kemik İliği Dozimetrisi

Radyonüklid tedavilerde radyotoksosite açısından önemli organlardan biri kemik iliğidir. Bununla beraber kemik iliğindeki kümülatif aktivitenin belirlenmesi her zaman kolay değildir. Bu nedenle kemik iliğindeki kümülatif aktivitenin belirlenmesinde bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir. İlk olarak 1962 yılında Benua ve ark. tarafından tanımlanmış maksimum güvenli dozun uygulanması yöntemidir (6). Bu yöntemde radyoaktif iyot (RAİ) tedavisindeki kritik organ olan kemik iliğini temsil ettiği düşünülen kanın 2 Gy'in altında doza maruz kalmasını sağlayacak en yüksek aktivitenin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Benua 59 metastatik tiroid kanserli hastada yaptığı çalışmada hastalara toplamda 122 kez RAİ vermiş kanın kemik iliğini yansıttığını varsayarak 2 Gy fikrini ortaya atmıştır (6). Bunun üzerine, daha sonraları metastatik tiroid kanserlerinde Leeper bir çalışma yaparak kan dozunun 2 Gy altında ve 48. saatteki tüm vücut retansiyonun 120 mCi (4,44 GBq), eğer yaygın akciğer metastazı varsa bu değer 80 mCi'nin (2,96 GBq) altında olmasını önermiştir (7). Bu uygulama bazı merkezlerde halen uygulanmaktadır. Daha sonra 2008 yılında Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM), Benua'nın kana verilecek maksimum dozun 2 Gy olması bilgisinden yola çıkarak kanda soğurulacak dozu hesaplamak amacıyla bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda kemik iliğinin sureti olarak kanın kullanılması gerektiği önerilmektedir (8). RAİ dışı tedavilerin de giderek artan bir şekilde uygulamaya girmesiyle, EANM dozimetri komitesi tarafından 2010 yılında daha genel bir kılavuz yayınlanmıştır (9). Bu kılavuzda Y-90, In-111 zevalin, I-131 Bexxar, Y-90 DOTATOC, I-131 MIBG, Re-186 HEDP ve I-131 NaI gibi birçok tedavi ajanları için kemik iliği dozimetri yöntemleri bulunmaktadır (Tablo 1). Burada kemik iliğine verilen doz 3 komponentte incelenmektedir. Kanın kemik iliğine katkısı, kemik iliğinin kemik iliğine katkısı ve vücudun diğer alanlarının kemik iliğine katkısı dikkate alınmaktadır. Kemik iliğini de kendi içerisinde kemik iliği hücrelerinin kemik iliğine katkısı, ekstraselüler sıvının kemik iliğine katkısı ve kan hücrelerinin kemik iliğine katkısı olarak 3 bölümde hesaplanmaktadır. Hangi radyoformasötüğün hangi komponent değeri dikkate alınarak doz hesaplaması Tablo 1'de ifade edilmiştir.

Tümör 'Lezyon' Dozimetrisi

Bazı radyonükleid tedavilerin başarısının belirlenmesinde tümör (lezyon) dozlarının da bilinmesi gerekebilir. Bununla beraber MIRD fantomları ile sadece standart insan organları modellendiği için fantomların içerisinde tümöral yapılar bulunmamaktadır. Bu nedenle tümör dozlarının belirlenmesinde birim yoğunluklu küre modeli geliştirilmiştir. Bu yöntemde tümör yapıları 1 g/cm³ yoğunlukta küreler şeklinde modellenmektedir. Modelde sadece kürelerdeki kümülatif aktiviteden dolayı kürenin kendisinin aldığı dozlar hesaplanabilir. Vücut içerisindeki konumları sabit olmadığı için diğer kaynak organlardan gelen katkılar ve kürenin diğer hedef organlarda neden olduğu doz soğurumu hesaplanamaz. Farklı küre hacimleri (veya kütleleri) ve farklı izotoplar için S faktörleri bulunmaktadır. Uygun S faktörü tümöral yapının hacminin belirlenmesi ile elde edilir. Kümülatif aktivitenin belirlenmesinde ise organ dozimetrisindeki yöntemler izlenir. Maxon ve ark. 1983 yılında yaptıkları çalışmada tiroid kanserli hastalarda RAİ tedavi sonuçları ile efektif radyasyon

doz arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu çalışmada tiroid dokusunu ablate etmek için 300 Gy, metastazları yok etmek için ise 80 Gy üzerinde doz uyguladıkları hastalarda tedaviye cevap açısından anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (10). Bunun üzerine metastazların minimum 80 Gy ışınlanması fikri ortaya atılmıştır.

İyi Diferansiye Tiroid Kanserlerinde Radyoaktif İyot Tedavisi ve Dozimetri

İyi diferansiye tiroid kanserlerinde (DTK) total ve tama yakın tiroidektomi sonrasında RAİ tedavisinin etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu kanıtlamıştır. RAİ tedavisi sadece tiroid dokusunu ablate etmekte değil aynı zamanda tiroid yatağındaki malign hücreleri ve uzak metastazları da tedavi etmekte oldukça etkili bir yöntemdir.

İlk RAİ tedavisi 1946 yılında Seidlin ve ark. tarafından uygulanmıştır (11). Güncel Avrupa ve Amerikan kılavuzlarına göre uygulanması gereken RAİ miktarları konusunda net bir uzlaşma bulunmamaktadır. Literatürde, yeni tanı almış tiroid kanserli hastalarda

Tablo 1. Kemik iliği dozuna katkıda bulunan doz komponentleri

Grup	Radyofarmasötik	\bar{D}_{BM}				
		$\bar{D}_{BM \leftarrow BM}$			$\bar{D}_{BM \leftarrow Bone}$	$\bar{D}_{BM \leftarrow RoB}$
		$\bar{D}_{BM \leftarrow BMcells}$	$\bar{D}_{BM \leftarrow ECF}$	$\bar{D}_{BM \leftarrow BLcells}$		
Monoklonal antikolarlar	Y-90/In-111 Zevalin	X ^a	X ^c	X	X ^b	X
	I-131 Bexxar	X ^a	X ^c	X		X
Peptidler	Y-90 DOTATOC		X ^c	X	X ^b	X
	I-131 mIBG	X ^a	X ^c			X
Kemik	Sr-89 Cl		X		X ^d	X
	Sm-153 EDTMP		X		X ^d	X
	Re-186 HEDP		X		X ^d	X
Tiroid	I-131 NaI		X			X

BM: Kemik iliği (bone marrow), BL: Kan (Blood), RoB: Vücudün kalını, ECF: Ekstrasellüler sıvı, ^aHastanın kemik iliği metastazı bulunması halinde katkısı eklenmelidir, ^bKemikte tutulan serbest Y-90, ^cHastanın kemik iliği metastazı bulunmaması halinde katkısı eklenmelidir, ^dHastada önemli ölçüde kemik metastazı ve osteoporotik bölgeler bulunması durumunda, standart yöntem büyük hatalara neden olmaktadır.

cerrahi sonrası doku ablasyonu için 30-200 mCi RAI'nin ampirik olarak uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte, bakiye dokuyu tamamen ablate edebilmek için yeterli aktivite miktarı literatürde halen tartışma konusudur (12,13).

Maxon ve ark. planar sintigrafi kullanarak yaptıkları çalışmada bakiye dokunun başarılı bir şekilde ablate edilebilmesi için ortalama 300 Gy verilmesi gerektiğini söylemişlerdir. Bu önerinin geçerliliği halen netleşmemiştir (11). Bu bilgi bazı klinik deneyimlerimizle örtüşmemekte, mikro dozimetriyi ve doz heterojenitesini de göz ardı etmektedir. Aynı çalışmada yazar metastatik lezyonların cevap alınabilmesi için 80 Gy ile ışınlanmasını önermektedir. Maxon bir sonraki yazısında sadece lenf nodu metastazı olan hastalarda, hedeflenen radyasyon dozu en az 140 Gy olduğunda hastaların %86'sında, tutulan nodüllerin ise %90'ında başarılı sonuçlar alındığını belirtmektedir (14). Nodal metastaz, rezidü doku ve diğer bir metastatik odak varlığında, metastazda 85 Gy'e ulaşıldığında başarı oranının hastalar için %74, metastatik odak için %85 olduğu aynı çalışmada gösterilmektedir. Burada söz konusu dozlar bakiye doku veya tümör için ortalama absorbe edilen dozlardır. Küçük tümörlerde doz dağılımını gösteren veri yoktur. Aynı zamanda bakiye doku ile metastatik dokuya ulaşması gereken radyasyon doz miktarları arasındaki bu büyük farkın gerekçesi açık değildir. De Keizer ve ark. rekombinant tiroid uyarıcı hormon kullanarak benzer yolla tiroid tümör dozunu hesaplamışlar ve tedavi sonrası I-131 ile tüm vücut taramasında görülebilen metastatik lezyonların sadece %20'sinde tümör dozunun 80 Gy üzerinde olduğunu göstermişlerdir. Hastaların %55'inde 3 ay sonrasında progresyon gözlenmiş ve bu hastaların hepsinde tümörü dozunun 30 Gy'nin altında olduğu bildirilmiştir (15). Bu çalışma bize klinikte doz cevap ilişkisinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Diğer bir uygulama ise uzak metastazlı hastalarda tek seferde yüksek doz RAI uygulama yöntemidir. Birçok merkez 200 mCi ile sabit aktivite uygulaması yaparken bazı merkezler kemik iliği ve akciğer toksisitesinden kaçınmak için Benua'nın tanımladığı maksimum güvenli doz uygulaması yöntemi ile daha yüksek aktivitede RAI uygulamaktadır (7). Bu yöntemde kemik iliği dozu 2 Gy geçmemeli ve diffüz akciğer metastazı

yokluğunda 48. saatte tüm vücut retansiyonu 120 mCi'nin altında olmalıdır. Diffüz akciğer metastazında ise bu değer 80 mCi olmalıdır. Bu ölçümler kan örnekleri olmadan kamera ölçümlerinden elde edilebilir. Ancak son yıllarda kan ölçümleri ile dozimetrik hesaplamalar gündeme gelmiştir. Hanscheid ve ark. DTK'da hasta kanı doz ölçümlerinin kemik iliği ölçümlerini yansıttığı ifade ederek yeni bir bakış açısı sağlamıştır (16). Daha hassas dozimetrik ölçümler için seri kan örnekleri ile ölçümler yapmak gerekmektedir. Kemik iliğinin maruz kaldığı dozu direkt olarak hesaplamak mümkün olmadığından kan örnekleri alarak hesaplamak rutinde uygulanmaktadır. Dorn ve ekibi tedavi öncesi 5-14,8 mCi (150-400 MBq) I-131 ile 4-5 gün tüm vücut görüntüleme yaparak hesapladıkları dozimetrik çalışmada, metastazlara 100 Gy üzerinde doz dağılımı durumunda kemik iliğinin maksimum absorbe ettiği dozu 3 Gy, akciğerlerin ise 30 Gy olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre her bir tedavide ortalama 597 mCi (200-1040 mCi aralığında) aktivite uygulanmıştır (17). Birçok merkez radyasyon güvenliğinden ve uygulama sıkıntısından dolayı bu miktarlardaki aktivite uygulamasından endişe duymaktadır. Oysa ki şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kemik iliği toksisitesi ve akciğer fibrozisi çok nadir olarak bildirilmiştir.

Çocukluk çağı DTK'nın tedavisinde de temel olarak yetişkinlerdekine benzer yaklaşım uygulanmaktadır. Genellikle 50-100 mCi arasında aktivite verilmektedir. Dozimetrik yöntemler bu yaş grubunda çok daha sıkıntılı ve daha az sistemattiktir. Temel problemlerden biri doğru hacim hesaplayamamaktan kaynaklanır. Ultrason ile hacim hesaplama ameliyat sonrası yapışıklıklardan dolayı doğru bilgi veremez. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile de her zaman doğru ölçümler yapılamamaktadır. Diğer bir zorluk ise biyolojik etkilerden ve verilen aktivitedeki geniş farklılıktan dolayı tedavi öncesi görüntüleme yöntemleri ile radyoiodun kinetiğini tahmin etmekteki güçlüktür.

Bununla beraber, bir pozitron salıcısı olan I-124 NaI PET/BT ile görüntüleme, uzaysal rezolüsyona katkısı sayesinde, gerek nüks/rezidü ve/veya metastazların tespitinde, gerekse lezyonların hacminin daha doğru belirlenmesinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır.

(18). PET tabanlı dozimetri ile görüntü rezolüsyonu çok daha iyi olmakta, daha doğru uptake ölçümü mümkün olmakta, yeterli atenuasyon-saçılma düzeltmesi yapılabilmekte ve lezyon hacmi daha doğru saptanabilmektedir.

Sgouros ve ark. I-124 PET ile 3-boyutlu internal dozimetri, diğer bir ifade ile voksel tabanlı dozimetri yaparak her bir tümörün kendi içerisinde bile absorbe edilen doz değerleri arasında 1,2-540 Gy arasında değişen büyük farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada ne yazık ki cevap ilişkisi gösterilememiştir. Bu sonuçlar DTK hastaların RAI tedavisinde dozimetrik yaklaşımların doz cevap ilişkisi açısından çok önemli olduğunu göstermektedir.

Feokrositoma ve Nöroblastomalarda I-131 MIBG Tedavisi ve Dozimetri

Yaklaşık iki dekattan fazla süredir nöral krest kaynaklı tümörlerin tanı ve tedavisinde γ , β - yayıcı olan I-131 MIBG başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. İleri evre nöroblastomalarda tedavi, palyatif tedavi, tek veya kombine kemoterapötik ajanla birinci basamak tedavi, parsiyel cevap sonrası pekiştirme tedavisi, kemoterapinin yetersiz olduğu durumlarda topotecan veya metastatik nöroblastomalı çocuklarda kök hücre ile birinci basamak tedavi stratejilerini kapsamaktadır (19-21). Oldukça agresif nöroblastomalı çocuklarda kemik iliği toksisitesi için kritik organ olarak kırmızı kemik iliğinin maruz kaldığı radyasyon dozunu tahmin etme yönünde dozimetrik metotları geliştirmek için çabalar harcanmaktadır. Bu grup hastaların tedavisinde 3 farklı metot uygulanmaktadır. İlk yaklaşım, Amsterdam grubunun geliştirdiği 200-300 mCi (7,4-11,1 GBq) ile sabit aktivite uygulamasıdır. Bu tedavi son yıllarda hiperbarik oksijen veya topotecan ile kombine edilmektedir. Böylece I-131 MIBG ile kombinasyon yapıldığında hücre ölümü üzerinde sinerjik etki oluşmaktadır (22). Fraksiyon süreleri kan ölçümlerindeki düzelme ile belirlenir ve tedavi maksimum cevap alınana kadar devam eder. Bu yöntemin avantajı basit oluşudur ki bu da özellikle hastalığı ağır çocuklarda zaman kaybetmeden tedaviye başlama imkanı sunmaktadır. Diğer bir avantajı ise düşük aktivite verildiği için daha kısa süreli hastanede kalış ve izolasyon gerekmektedir. Tüm vücut ve tümör radyasyon dozları hesaplanmadığından doz

cevap değerlendirmesi ve absorbe edilen radyasyon dozunun optimizasyonu yapılamamaktadır. İkinci yaklaşım ise, tedavi öncesi dozimetrimin uzun yıllardır uygulandığı İngiltere'den gelmektedir. Lashford ve ark. ileri evre kemoterapiye dirençli hastalardaki faz I/II çalışmalarında, tedavi öncesi I-131 MIBG taraması ile belirledikleri 2,5 Gy'lik tüm vücut dozuna ulaştıklarında hastaların %80'inde sınıf 3 veya 4 hematotoksisite gözlemlenmiştir (23). Monsieurs ve ark. da benzer bulgular elde etmişlerdir. Matthey ve ekibi ise tüm vücut dozu ile tümör dozlarını karşılaştırmışlar ve arasında iyi bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (24,25). Radyasyon dozu, tedavi cevabı ile direkt ilişkili olduğu için bu yaklaşım tümör ve tüm vücut absorbe dozlarının daha standardize olmasına yol açacak ve yüksek tümör yükü olan ve kısmi böbrek yetmezliği olan hastalarda doz artırımına imkan verecektir (26). Avrupa Pediatrik Onkoloji Derneği MIBG tedavi protokolü, kemoterapi ile kombinasyon sonrasında toplam tüm vücut absorbe doz değerinin 2 fraksiyonda 4 Gy olması gerektiğini önermektedir. İlk tedavi fraksiyonunda sabit aktivite olarak 440 MBq/kg (12 mCi/kg) verildikten sonra dozimetri yapılmakta ve ikinci tedavide tüm vücut dozu 4 Gy tamamlanmaktadır. Böylelikle dirençli ve ileri evre hastalıkta doz artışı yapılarak doz cevap ilişkisi artırılmaktadır (27). Bu yöntemin önemi diğer protokolden farklı olarak, hem tüm vücut ve tümör absorbe dozlarının, hem de toksisite ve cevap ilişkisinin önceden tahmin edilebilmesidir.

Üçüncü yaklaşım ise Amerika kaynaklı, tek fraksiyonda hasta ağırlığına göre yüksek doz MIBG uygulamasıdır. Bu uygulamada kilogram başına 550-660 MBq (15-18 mCi/kg) aktivite verilmekte ve gerekli durumda kemik iliği desteği yapılmaktadır. Sisson ve ark. toksisiteyi öngörmek için yaptıkları çalışmada, en iyi korelasyonun tüm vücut absorbe doz değerleri ve trombosit oranları arasında olduğunu, ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun vücut yüzey alanı ve vücut ağırlığı başına doz değerlerinde olduğunu göstermişlerdir (28). Bu sonuçlar Matthey ve ark. yaptığı çalışmada desteklenmiştir (25). Bazı yazarlar myeloablatif tedavi ve otolog kök hücre transplantasyonu ile maksimum tolere edilebilir aktivitenin 440 MBq/kg (12 mCi/kg) verilebileceğini ifade etmektedirler. Buradaki avantaj yüksek doz protokolünü hesaplamaya gerek olmamasıdır.

Nöroendokrin Tümörlerde Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi ve Dozimetri

Nöroendokrin tümörlerin tedavisinde, Y-90 [DOTA0, Tyr3]-octreotide (DOTATOC) ve Lu-177 [DOTA0, Tyr3]-octreotate (DOTATATE) gibi beta yayıcı radyoizotoplarla işaretli somatostatin analogları ile gerçekleştirilen peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) hedefe yönelik tedavilerden birini oluşturmaktadır (29-31). Bireysel pre-terapötik dozimetri, tümör dokusunda ve normal organların radyofarmasötik tutulumunda hastadan hastaya farklılık gözleendiğinden dolayı, tedavi planlanması ve hasta seçimi için gereklidir. Bu alandaki dozimetrik çalışmalar oldukça sofistikedir ve diğer tedavilere örnek teşkil etmektedir. İlk çalışmalar tanısal amaçlı bir Auger yayıcı olan In-111 dietilen triamin pentaasetat-octreotide kullanarak yapılan çalışmalardır. Hastaların büyük bir kısmında elde edilen biyokimyasal ve semptomatik cevaplar yüz güldürücü olmuştur (32,33). Çok daha iyi sonuçlar ise bir β -ayıcı olan Y-90 DOTATOC ve β - ve γ -yayıcı Lu-177 DOTATATE ile alınmıştır. Lu-177 DOTATATE, Y-90 DOTATOC ile karşılaştırıldığında daha avantajlı gibi gözükmektedir. Bunun nedenleri arasında Lu-177 DOTATATE'in γ yayıcı olmasından dolayı görüntüleme yapma fırsatı sunması ve octreotate analoglarının SST2 reseptörüne octreotide analoglarından daha yüksek affiniteyle bağlanması gelmektedir.

Radyoterapi uygulamalarında da olduğu gibi bu tedavide de temel amaç, sağlıklı doku en az radyasyon hasarına uğrarken tümöre en yüksek hasarın verilmesini sağlamaktır. PRRT'de hastalara verilebilecek en yüksek aktivite değerini sınırlayan iki organ böbrekler ve kemik iliğidir (34,35). Böbreklerin fazla doz alması radyopeptidlerin proksimal tübüllerden geri emilmesinden ve interstisyumda retansiyonundan kaynaklanmaktadır. Eksternal radyoterapi çalışmalarına göre böbreklerin tolere edebilecekleri en yüksek soğurulmuş doz miktarı 23-25 Gy aralığındadır. Ulusal radyasyondan korunma komitesine göre böbreklerin 23 Gy'lik doza maruz kalması hastaların %5'inde 5 yıl içerisinde deterministik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (36). Kemik iliği hipoplazisinin engellenmesi için ise kemik iliğinin 2 Gy'den yüksek dozlara maruz kalmaması gerektiği kabul görmektedir (37). Tedavinin bu toksik etkilerinden kaçınabilmek

için radyasyon dozimetrisinin yapılması bir kez daha önem kazanmaktadır.

Radyonüklid işaretli PRRT'sinin dozimetrik hesaplamalarında da diğer dozimetrik yaklaşımlarda olduğu gibi MIRD şeması kullanılmaktadır. Bu yöntem ile hesaplama yapılabilmesi için radyofarmasötüğün vücut içerisindeki biyokinetiğinin belirlenmesi gerekmektedir. MIRD 16 no'lu kitapçıkta bu amaç için tanımlanmış birçok yöntem bulunmaktadır (2). Bunlardan en yaygın kullanılanı gama kamera ile farklı zaman dilimlerinde görüntülemedir. PRRT için sıklıkla kullanılan Y-90 izotopunun saf beta salıcısı olması nedeniyle sağlıklı bir görüntüleme yapılamamaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılacak peptid, genellikle In-111 izotopu ile bağlanır (örneğin; In-111 DOTATOC) ve tedavi öncesinde veya sırasında hastaya verilerek görüntüleme sağlanır. In-111 DOTATOC ve Y-90 DOTATOC kimyasal olarak aynı karakterde olmamaları nedeniyle reseptör bağlanma afiniteleri de eşit değildir (38,39). Bu nedenle In-111 izotopunun dozimetrik amaçlı olarak Y-90 yerine kullanılması sınırlı bilgi sağlamaktadır. Bir pozitron salıcısı olan Y-86 izotopu bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (40). Bu izotopun da yaygın olmaması ve yüksek enerjili gama ışınlarının da bulunması kullanımını zorlaştırmaktadır.

PRRT'de Lu-177 DOTATATE radyofarmasötüğü kullanımının nispeten yeni olması ve dozimetri çalışmalarının büyük emek ve zaman gerektirmesi nedeniyle literatürde henüz bu konuda fazla çalışma bulunmamaktadır. Tablo 2'de farklı radyopeptidlerden elde edilen ortalama hedef organ ve tümör tarafından absorbe edilen doz değerlerinin karşılaştırması gösterilmektedir.

Yüksek radyosensitiviteden dolayı böbrekler kritik organlardır. Bazı kliniklerde böbrek toksisitesini azaltmak amacıyla tedavi sırasında radyopeptidlerin proksimal tübüllerden geri emilimini azaltmak için L-lisin ve L-arginin infüzyonu yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu uygulama ile böbreğin absorbe ettiği dozlarında %9 ile %53 oranında düşüş gözlenmiştir (41). Böbrek koruma çabalarına rağmen tedaviden yıllar sonra renal fonksiyon kaybı görülebilir. Y-90 DOTATOC tedavisi ile her yıl kreatin klirensde %7,3 oranında, Lu-177 DOTATATE tedavisinde ise yılda %3,8 oranında azalma bildirilmiştir. Kümülatif doz ve her bir siklusta absorbe edilen dozun yanı sıra, hastada diyabet

varlığı, ileri yaş, hipertansiyon bulgusu tedavi sonrası renal fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. Klinik deneyimler ve dozimetrik çalışmalar, böbrek toksisitesi gözlenen, Y-90 DOTATOC ile tedavi edilmiş hastalarda, geleneksel yöntemlerle tahmin edilen böbrek absorbe doz değerlerinin doğru olmadığı gösterilmiştir. Hasta spesifik böbrek volümü ve radyonükleidin biyolojik dağılımı gibi ek parametrelerin göz önünde bulundurulması ile uygulanan dozimetrik hesaplamalarla çok daha iyi klinik sonuçlar ortaya konmaktadır (42).

Dozimetrik yöntemlerle böbrekler tarafından absorbe edilen dozun toksisite sınırının altında olduğu öngörülebilse bile diğer kritik organ kemik iliğidir. Özellikle Y-90 DOTATOC tedavisi sonrasında sınıf 2-3 hematolojik toksisitesi görülme oranı hiç de az değildir. Kemik iliği dozimetrisi için yukarıda da anlatıldığı gibi kana dayalı metot kullanılmaktadır. Kemik iliği ve böbreklerin riskli durumunda, ilave edilecek olan aktivite miktarında azaltmaya gidilir. Tümör dokusu dozimetrik hesaplamalar sonucu uygun dozlara maruz kalırsa, tümör hacminde küçülme gözlenir. Radyopeptid görüntüleme uptake iyi ise tümör cevabı da iyi olur. Tümör cevabı hastaya verilen aktivite ve uptake'in yanı sıra tümör yüküne de bağlıdır.

Matematiksel modellemeler Lu-177'nin küçük tümörlerde (ortalama: 2 mm), Y-90'ın ise büyük tümörlerde (ortalama: 3,5 cm) etkili olduğunu göstermiştir. Çok küçük tümörler, Y-90'dan salınan β -

enerjisini absorbe edemez iken, büyük tümörlerde de Lu-177 dağılımı homojen olamamaktadır (43). Y-90'ın maksimum doku penetrasyonu 12 mm ve yarılanma süresi 2,7 gün iken Lu-177'ninki 2 mm ve 6,7 gündür. Teorik olarak Y-90'ın derin penetrasyon gücünden dolayı büyük tümörlerde daha iyi olduğu düşünülebilir ancak bu henüz kanıtlanmış bir bulgu değildir. Diğer yandan Y-90 ve Lu-177 ile kombine tedavinin çok daha etkili olabileceği bildirilmektedir (44).

Peptid Reseptör Radyonükleidde Tümör Cevabı

Bu konuda şimdiye kadar bildirilen çalışmalar retrospektif olup randomize değildir. Buna ek olarak, hasta performansı, tümör tipi, tümör yükü ve PRRT esnasındaki hastalık durumu çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir. Y-90 veya Lu-177 tedavisi sonrası tam cevap %5'nin altında, kısmi cevap %10-35, minimal cevap ve stabil hastalık %80-50, progresif hastalık %10-20 oranında bildirilmektedir (45-47). Tümör cevabı genellikle PRRT sonrası 6-12. aylarda görülür. Pankreatik nöroendokrin tümörler (NET), ince bağırsak NET'lerine göre tedaviye daha iyi cevap verirler (47). En iyi cevap SSR uptake'i yüksek olanlarda, minör karaciğer tümör yükü olanlarda ve yüksek Karnofsky performans skoruna sahip hastalarda izlenmektedir (45,46).

PRRT esnasında hastalısız sağkalım 15-30 ay arasında, genel sağkalımın ise 30-50 ay arasında değişmekte olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (45,46,48,49).

Tablo 2. Farklı radyopeptidlerden elde edilen öncelikli organ ve tümörün soğurulmuş doz değerleri (Gy/GBq \pm SD)

	Stabin 1997	Kwekkeboom 2001	Cremonesi 1999	Foster 2001	Helisch 2004	Wehrmann 2007	Forrer 2004
Hasta sayısı	16	5	30	3	8	103	5
Tedavi	In-111 DTPA-octreotide	Lu-177 DOTATATE	Y-90 DOTATOC	Y-90 DOTATOC	Y-90 DOTATOC	Lu-177 DOTATATE	Y-90 DOTATOC
Dozimetri	In-111 DTPA-octreotide	Lu-177 DOTATATE	In-111 DOTATOC	Y-86 DOTATOC	Y-86 DOTATOC	Lu-177 DOTATATE	In-111 DOTATOC
Böbrekler	0,52 \pm 0,24	1,65 \pm 0,47	3,9 \pm 1,9	2,73 \pm 1,41		3,33 \pm 1,11	2,84 \pm 0,64
Karaciğer	0,065 \pm 0,16	0,21 \pm 0,07	0,72 \pm 0,57	0,66 \pm 0,15	0,72 \pm 0,40		0,92 \pm 0,35
Dalak	0,34 \pm 0,16	2,15 \pm 0,39	7,62 \pm 6,30	2,32 \pm 1,97	2,19 \pm 1,11	4,44 \pm 1,85	6,57 \pm 5,25
Ki	0,03 \pm 0,01	0,07 \pm 0,004	0,03 \pm 0,01	0,49 \pm 0,002	0,06 \pm 0,02	0,15 \pm 0,07	0,17 \pm 0,02
Tümör (aralık)	0,72-6,8	3,9-37,9	1,4-31	3,21-19,58	2,1-29,5	14,43-140,23	2,4-41,7

Gy: Gray, SD: Standart deviasyon, DTPA: Dietilen-triamin-pentaasetat

PRRT tedavi için ön koşullar somatostatin reseptör görüntülemesinde hem tümörde hem de metastazlarda fizyolojik karaciğer tutulumundan daha yüksek tutulum olması, hastanın böbrek fonksiyonunun normal olması, kemik iliği tutulumunun gözlenmemesi, kısıtlı sayıda kemik metastazlarının olması gerekmektedir. Y-90 için 6-8 haftalık aralıklarla 2-3 siklus, Lu-177 için 8 haftalık aralıklar ile 4 siklus önerilmektedir (45-48). Daha fazla siklus gerektiğinde, hastanın böbrek toksisitesi ve kemik iliği toksisitesi göz önünde bulundurularak dozimetrik yöntem kullanılarak uygulama yapılabilir.

Peptid Reseptör Radyonüklidin Yan Etkileri

Erken dönemde çoğunlukla böbrek koruması için uygulanan aminoasit infüzyonuna bağlı olarak bulantı ve kusma gözlenmektedir. Bu nedenle hastalara profilaktik olarak anti-emetikler önerilmektedir. Abdominal ağrı ve halsizlik ara sıra gözlenmektedir. Literatürde çok az olguda karsinoid kriz geliştiği bildirilmiştir (50,51).

Geç dönemde ve daha ciddi olarak ortaya çıkan yan etki böbrek ve kemik iliği toksisitesidir. Y-90 ile tedavide derin doku penetrasyonundan dolayı Lu-177 ile tedaviye kıyasla daha fazla nefrotoksiste olduğu gözlenmektedir.

Kemik iliği toksisitesi genellikle tedaviden 4 hafta sonra görülür ve trombosit, lökosit, hemoglobin değerlerinde azalma ile karşımıza çıkmaktadır. Yaklaşık hastaların %80'inde hafif (sınıf 1-2) %10 hastada ise ağır toksiste (sınıf 2-3) gözlenmektedir. Kemik iliği toksisitesi, böbrek toksisitesinde olduğu gibi Lu-177 ile tedavide daha az görülmektedir. Myelodisplastik sendrom ve lökopeninin hastaların yalnızca %1'inden daha azında gözleendiği bildirilmiştir (45,47,50). Yan etkilerin çoğu hafif ile orta düzey arasında ve birçoğu geçicidir.

Sonuç olarak, PRRT nöroendokrin tümörlü hastaların tedavisinde etkili bir yöntemdir ve hastaların yaklaşık %60'ında 3 yıla kadar tümör stabilizasyonunu sağlamaktadır (52).

Intraarterial Radyonüklid Tedavi ve Dozimetri

Selektif internal radyonüklid tedavi (SİRT) opere edilemeyen primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde Y-90 işaretli mikrokürelerin

perkütan anjiyografi ile hepatik arter içerisinde uygulamasını kapsayan lokal bir radyonüklid tedavi yöntemidir. Normal karaciğer dokusunun portal sistemden, tümörlerinin ise hepatik arterden beslenmesi bu tedavinin uygulanmasına temel oluşturmaktadır.

İlk olarak Ariel tarafından 1964 yılında metastatik kolorektal kanserlerde uygulanmıştır. Y-90 işaretli mikroküre tedavisinde, çapları 35-40 µm olan radyoaktif kürecikler vücut içerisine hepatik arterden IV yolla uygulanır (53). Karaciğer içerisindeki tümörün kanlanması, normal karaciğere göre yaklaşık 20 kat daha fazladır. Bu nedenle karaciğere giren mikroküreler tümörde daha çok birikerek ısınma yaparlar. Tedavide normal karaciğer dokusu minimum ısınarak korunmuş, tümör maksimum ısınarak tahrip edilmiş olunur.

Y-90 hem reçine (SIR-Spheres®, Sirtex Medical, Lane Cove, Australia) hem de cam kürelere (TheraSphere®, MDS Nordion, Kanata, ON, Canada) bağlanarak kullanılmaktadır. Y-90'ın gama-ışını emisyonu olmadığından gama kameralarda görüntü, bremsstrahlung X ışınlarının dedeksiyonu ile elde edilmektedir. Y-90'ın maksimum 2,26 MeV, ortalama 0,94 MeV'lik beta partikül enejisi vardır. Doku penetrasyonu ortalama 2,5 mm maksimum 11 mm'dir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalara Y-90 tedavisi öncesi vasküler anatomiye değerlendirmek amaçlı hepatik anjiyografi yapılır. Anjiyografi ile hepatik arterin dalları, gastroduedonal arter, sağ gastrik arter ve ana hepatik arter dalları incelenerek vasküler varyasyonlar ve tümörün vaskülaritesi değerlendirilir. Bu esnada uygun damar lokalizasyonundan 3-5 mCi Tc-99m MAA enjekte edilerek gama kamerada görüntü alınır. Gama kamerada alınan görüntülerde hepatopulmoner şant oranı ve ekstra hepatik kaçaklar araştırılır. Tc-99m MAA ile planar ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi imajlar elde edilerek tedavi için dozimetrik hesaplamalar yapılmaktadır.

Y-90 SİRT'de temel olarak 3 tip dozimetrik yaklaşım vardır;

1. Amprikyaklaşım: Bu yaklaşım reçine mikroküreler için uygulanmaktadır ve tümör hacmine göre belli aralıklarda uygulanan tahmini bir doz yaklaşımıdır.

Tümör hacmi, toplam karaciğer hacminin %25'den küçük ise 2 GBq,

Tümör hacmi, toplam karaciğer hacminin %25-50 arasında ise 2,5 GBq,

Tümör hacmi, toplam karaciğer hacminin %50'sinden büyük ve eşit ise 3 GBq aktivite uygulanmaktadır.

2. Yaklaşım yine reçine mikroküreler için kullanılan vücut yüzey alanına göre doz hesaplama yöntemidir.

$$Aktivite(GBq) = BSA - 0.2 + \frac{Hacim_{tümör}}{Hacim_{tümör} + Hacim_{karaciğer}}$$

Böylece ampirik yönteme göre çok daha az karaciğer toksisitesi ile karşılaşılır. Ancak bu yöntemde tümör uptake'inin derecesinin dikkate alınmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Yöntem MIRD yöntemidir ki burada hem tümör dozu, hem sağlıklı karaciğer dozu ve hem de akciğer dozu hesaplanabilmektedir.

Hepatopulmoner şant indeksi (LSF) ve tümörün uptake'inin ortalama karaciğer uptake'ine oranı (TLR) aşağıdaki formüllerle hesaplanabilmektedir.

MIRD yöntemine göre karaciğer, akciğer ve tümörde absorbe edilen doz;

$$LSF = \frac{Akciğer Sayımı}{Akciğer Sayımı + Karaciğer Sayımı}$$

$$TLR = \frac{Tümör ROI Sayımı / piksel}{Sağlıklı Karaciğer ROI Sayımı / piksel}$$

hesaplanmaktadır. Burada tutulum oranı, hesaplama hangi organ veya tümör yapısı için yapılacaksa onda tutulan aktivitenin oranını göstermektedir. Tümör ve karaciğer dokusu için yoğunluk 1 g/cm³ alınmakta

$$Doz(Gy) = \frac{50 \times Verilen Aktivite(GBq) \times Tutulum Oranı}{Kütle(kg)}$$

ve hacim kütleyle eşit olmaktadır. Akciğer için hesaplama yapılırken ise akciğer hacmi, 0,3 g/cm³ yoğunluk değeri ile çarpılarak kütleyle çevrilmelidir. Karaciğer tümörlerinde hepatik toksisite eksternal radyoterapinin temel sorununu oluşturmaktadır. Konvansiyonel eksternal radyoterapide (EBRT) tüm karaciğerin aldığı doz 40 Gy üzerine çıktığında yaklaşık %75 oranında lethal radyasyon hepatiti gelişebileceği bildirilmiştir (54). Böylece EBRT tedavi ile tümöre öldürücü doz ulaştırmak çok zordur. Fokal

hastalıkta konformal ve sterotaktik radyasyon tedavi yöntemleriyle tümöre daha yüksek doz verilebilmekte ancak multi fokal tümörlerde bu yöntemde yetersiz kalmaktadır. Karaciğer tümörlerinin çoğu multi fokal ve irregüler şekilde oldukları için bu yöntemin kullanım yeri kısıtlıdır.

SİRT ile tedavi oranları EBRT ile karşılaştırıldığında, SİRT'de tümörün absorbe ettiği dozun EBRT den 4-6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (55). SİRT ile tümörosidal dozlar tam olarak tanımlanmamıştır ve karaciğer tarafından absorbe edilen dozlar kabaca yapılan dozimetrik tahminlere dayanmaktadır. SİRT'in klinik etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmesine rağmen karaciğerin absorbe ettiği dozun güvenlik aralığı henüz net olarak ifade edilmemiştir (56-59). Literatüre baktığımızda karaciğerin absorbe doz değerinin 34-181 Gy arasında değiştiğini görmekteyiz (59,60). Bu farklılık temelde kullanılan dozimetrik yöntemlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Farklılığın diğer sebebi de hastalık tiplerinin farklı ve altta yatan karaciğer fonksiyonlarının farklılığından ve önceki uygulanan tedavi yöntemlerinden kaynaklanmaktadır. Literatürde klinik venookliziv hastalık ve karaciğer yetmezliği olmaksızın karaciğerin absorbe doz değerinin 99,5 Gy kadar tolere edebileceği ile ilgili bilgilere ulaşılmaktadır (59).

Klinik cevap birçok faktöre bağlı olduğu için klinik cevap ile tümör/karaciğer oranı arasındaki ilişkiyi saptamak zor olmaktadır. Tümörün radyosensitivitesi, tedavi eşik değeri, tümör büyüme hızı ile nekroz/apoptozis oranı önemli rol oynamaktadır. Ayrıca tümör ve karaciğer tarafından absorbe edilen dozlar arasındaki farklılık ve dolayısıyla da uygulanan aktivite miktarı da önemli bir faktördür.

MIRD makrodozimetrik yaklaşımla yürütülen tümörün Y-90 mikroküre absorbe doz tahmini zaman zaman sıkıntı yaratmaktadır. Mikroküre dağılımının homojen olmaması sadece irregüler tümör vaskülarizasyonundan değil aynı zamanda kan akım hızındaki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır. Normal doku ile tümör arasındaki vasküler sınırdaki mikroküre dağılımı göreceli olarak en yüksek düzeydedir. Radyasyonun büyük bir kısmı iç kısımlardan ziyade bu alanda toplanır. Dolayısıyla büyük tümörlerde tümör santralının absorbe ettiği doz değeri göz ardı edilir. Bu da MIRD makrodozimetrik yaklaşımın en

Tablo 3. Hastalık tipi ile tümör cevabı arasındaki ilişki

Hastalık	Hasta sayısı	Tümör absorbe doz	Tümör cevabı
Kolorektal karsinom	15	136,7 (43,4-494,8)	%47
Hepatosellüler karsinom	5	135 (57,0-310)	%80
NET	10	123 (40,1-262,7)	%100
Diğer	10	89 (56,2-208,4)	%60
NET: Nöroendokrin tümör			

büyük handikapı olup 3 boyutlu voksel tabanlı (Monte Carlo gibi) dozimetrik yaklaşımlara gereksinimi ortaya koymaktadır.

Ancak mikrokürelerin normal karaciğer dokusunda dağılımı tümöre kıyasla daha homojen olduğu için mevcut yöntemle normal parankim dozu hesaplanabilmektedir.

Klinik cevapta önemli faktörlerden bir diğeri de, tümörün radyosensitivitesidir. Gulec ve ark.'nın primer ve metastatik karaciğer tümörlü 40 hastada Y-90 reçine mikroküreler kullanarak yaptıkları çalışmada, hastaların %50'sinden fazlasında tümör cevabı görmüşlerdir. Hastalık tipleri arasında tümör tarafından absorbe edilen doz değerleri arasında bir farklılık izlenmemiş ancak tümör cevabındaki farklılığın tümörün radyosensitivitesinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (Tablo 3) (60).

Y-90 ile işaretli mikroküre tedavisi primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde, lokal tedavi amacıyla, doğru tedavi dozlarıyla ve doğru uygulama teknikleriyle oldukça etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Özellikle tedavi öncesi Tc-99m MAA ile alınan planar, SPECT ve/veya SPECT/BT görüntülerinde tümör/karaciğer tutulum oranının hesaplanması, tümördeki aktivite tutulumunun ve dağılımının gösterilmesi, karaciğer parankimine ve tümöre yönelik dozimetrik hesaplamalarla verilecek en etkili dozun hesaplanması tedavi başarısını arttırmaktadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Nalan Alan Selçuk, Türkay Toklu, Dizayn: Nalan Alan Selçuk, Şerife İpek Karaaslan, Veri Toplama veya İşleme: Yok, Analiz veya Yorumlama: Nalan Alan Selçuk, Türkay Toklu, Şerife İpek Karaaslan, Literatür Arama: Nalan Alan Selçuk, Türkay Toklu, Şerife İpek Karaaslan, Yazan: Nalan Alan Selçuk, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Boyd M, Ross SC, Dorrens J, et al. Radiation-induced biological bystander effect elicited in vitro by targeted radiopharmaceuticals labelled with α -, β -, and Auger electron-emitting radionuclides. J Nucl Med 2006;47:1007-1015.
2. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. J Nucl Med 1999;40:37-61.
3. Synder WS, Ford MR, Warner G, et al. "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. NM/MIRD pamphlet No:11. Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
4. Stabin MG. MIRDOSE: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. J Nucl Med 1996;37:538-646.
5. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: The Second-Generation Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine. J Nucl Med 2005;46:1023-1027.

6. Benua R.S, Cicale N.R, Sonenberg M, Rawson RV. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962;87:171-182.
7. Leeper RD, Shimaoka K. Treatment of metastatic thyroid cancer. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:383-404.
8. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1405-1412.
9. Hindorf C, Glatting G, Chiesa C, et al; EANM Dosimetry Committee guidelines for bone marrow and whole-body dosimetry. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1238-1250.
10. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941.
11. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. *JAMA* 1946;132:838-847.
12. Roos DE, Smith JG. Randomized trials on radioactive iodine ablation of thyroid remnants for thyroid carcinoma - a critique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:493-495.
13. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003;361:501-511.
14. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer-a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992;33:1132-1136.
15. de Keizer B, Brans B, Hoekstra A, et al. Tumour dosimetry and response in patients with metastatic differentiated thyroid cancer using recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:367-373.
16. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006;47:648-654.
17. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 2003;44:451-456.
18. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of 124I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2004;14:2092-2098.
19. Hoefnagel CA, Voute PA, de Kraker J, Marcuse HR. Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1987;28:308-314.
20. Hoefnagel CA, De Kraker J, Valdes Olmos RA, Voûte PA. [131I] MIBG as a first-line treatment in high-risk neuroblastoma patients. *Nucl Med Commun* 1994;15:712-717.
21. Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-metaiodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:195-199.
22. McCluskey AG, Boyd M, Pimlott SL, Babich JW, Gaze MN, Mairs RJ. Experimental treatment of neuroblastoma using [131I]metaiodobenzylguanidine and topotecan in combination. *Br J Radiol* 2008;81:28-35.
23. Lashford LS, Lewis IJ, Fielding SL, et al. Phase I/II study of iodine-131 metaiodobenzylguanidine in chemoresistant neuroblastoma: a United Kingdom Children's Cancer Study Group investigation. *J Clin Oncol* 1992;10:1889-1896.
24. Monsieurs M, Brans B, Bacher K, Dierckx R, Thierens H. Patient dosimetry for 131I-MIBG therapy for neuroendocrine tumours based on 123I-MIBG scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1581-1587.
25. Matthay KK, Panina C, Huberty J, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with 131I-MIBG. *J Nucl Med* 2001;42:1713-1721.
26. Flux GD, Guy MJ, Beddows R, Pryor M, Flower MA. Estimation and implications of random errors in whole-body dosimetry for targeted radionuclide therapy. *Phys Med Biol* 2002;47:3211-3223.
27. Brans, Bodei L, Giammarile F, et al. Clinical radionuclide therapy dosimetry: the quest for the "Holy Grail". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:772-786.
28. Sisson JC, Shapiro B, Hutchinson RJ, et al. Predictors of toxicity in treating patients with neuroblastoma by radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med* 1994;21:46-52.
29. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S. Yttrium-90-labelled somatostatin analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998;351:417-418.
30. Waldherr C, Pless M, Maecke H et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
31. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:62-66.
32. Valkema R, de Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
33. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
34. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, et al. 90Y-DOTA-D-Phe(1)-Try(3)-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002;66:393-398.
35. Moll S, Nিকেleit V, Mueller-Brand J, Brunner FP, Maecke HR, Mihatsch MJ. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium 90-DOTATOC internal radiotherapy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:847-851.
36. National Council on Radiation Protection and Measurements. Misadministration of radioactive material in medicine: scientific background. Bethesda, MD: NCRP;1991.
37. ICRP. Publication 41: nonstochastic effects of ionizing radiation. Oxford: Pergamon Press; 1984.

38. Carrasquillo JA, White JD, Paik CH, et al. Similarities and differences in ¹¹¹In- and ⁹⁰Y-labeled 1B4M-DTPA antiTac monoclonal antibody distribution. *J Nucl Med* 1999;40:268-276.
39. Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27:273-282.
40. Förster GJ, Engelbach M, Brockmann J, et al. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of ⁸⁶Y-DOTATOC and ¹¹¹In-DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1743-1750.
41. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ⁹⁰Y-DOTA₀Tyr₃-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTA₀Tyr₃-octreotate. *J Nucl Med* 2005;46:83-91.
42. Konijnenberg MW, Bijster M, Krenning EP, et al. A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y, ¹¹¹In, or ¹⁷⁷Lu. *J Nucl Med* 2004;45:1260-1269.
43. de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu- and ⁹⁰Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46:13-17.
44. Villard L, Romer A, Marincek N, et al. Cohort study of somatostatin-based radiopeptide therapy with [(⁹⁰Y-DOTA)-TOC versus [(⁹⁰Y-DOTA)-TOC plus [(¹⁷⁷Lu-DOTA)-TOC in neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:1100-1106.
45. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA₀Tyr₃]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
46. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [⁹⁰Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-2423.
47. Pfeifer AK, Gregersen T, Grønbæk H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (¹⁷⁷Lu)-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011;93:189-196.
48. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [⁹⁰Y-DOTA₀Tyr₃]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006;36:147-156.
49. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-1659.
50. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:5-19.
51. Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014;53:1284-1297.
52. Knigge U, Hansen CP. Surgery for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:819-831.
53. Ariel IM. Radioactive isotopes for adjuvant cancer therapy. *Arch Surg* 1964;89:244-249.
54. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1965;93:200-208.
55. Fox RA, Klemp PFB, Egan B, Mina LL, Burton MA, Gray BN. Dose distribution following selective internal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:463-467.
56. Salem R, Thurston KG, Carr BI, Goin JE, Geschwind JF. Yttrium-90 microspheres: Radiation therapy for unresectable liver cancer. *J Vasc Interv Radio* 2002;13:223-229.
57. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. Resin Y-90-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: Modern USA experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:412-425.
58. Van Hazel G, Price D, Bower G, et al. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) plus systemic chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin: A phase I dose escalation study. *ASCO GI Symposium* 2005.
59. Salem R, Lewandowski R, Roberts C, et al. Use of Yttrium-90 glass microspheres (Therasphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:335-345.
60. Gulec S, Mesoloras G, Dezarn W, McNeillie P, Kennedy AS. 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* 2007;5:15