



# Radyoembolizasyon: Hasta Seçimi ve Planlama

## Radioembolization: Patient Selection and Planning

İsa Burak Güney<sup>1</sup>, Hüseyin Tuğsan Ballı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Son 10 yıl içerisinde yttrium-90 (Y-90) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteryel radyoembolizasyon (TARE), rezeke edilemeyen primer ve metastatik karaciğer malignitelerinin tedavisinde umut verici sonuçlar göstermiştir. Normal karaciğer parankiminin kanlanması büyük oranda portal venden sağlanırken, karaciğer tümörleri neovaskülarizasyonlarını esas olarak hepatik arter üzerinden gerçekleştirir. Bu nedenle hepatik arterden uygulanacak Y-90 mikroküreler vasıtasıyla hepatik tümöre yüksek dozda radyasyon ulaşması sağlanırken normal karaciğer parankiminin maruz kaldığı radyasyon dozu minimal düzeylerde tutulmuş olur. Dolayısıyla primer ve metastatik anrezektabl karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilir, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yttrium radyoizotop, karaciğer neoplazileri, TARE, radyoembolizasyon

### Abstract

Transarterial radioembolization (TARE) with yttrium-90 (Y-90)-labeled microspheres has shown promising results in the treatment of patients with unresectable primary and metastatic liver cancer in the last 10 years. While the normal liver receives most of its blood flow from the portal vein, liver tumor neovascularization mainly originates from the hepatic artery. Hence, the targeted administration of Y-90 microspheres through the hepatic artery can deliver high doses of radiation to the hepatic tumor with minimal exposure to healthy liver parenchyma. Therefore, in primary and metastatic unresectable liver malignancies, TARE is an important treatment option that can be used in selected patients, requiring multidisciplinary approach in planning, application and follow-up.

**Keywords:** Yttrium radioisotopes, liver neoplasms, TARE, radioembolization

### Giriş

(Y-90) yüklü mikroküreler ile yapılan transarteryel radyoembolizasyon (TARE), rezeksiyon şansı bulunmayan primer veya metastatik karaciğer malignitelerinin yönetim paradigmasına girmiş ve kullanımı her geçen gün yaygınlaşan önemli bir tedavi yöntemidir. Radyoaktif kaynakların tümörün içine veya yakınına yerleştirildiği bir radyoterapi şekli olan brakiterapinin intra-arteryel formu olarak yorumlanabilir. Brakiterapi kelimesi “kısa” anlamına gelen, Yunancadaki “brachy” kelimesinden türetilmiştir. Radyoembolizasyon konusunda ilk klinik

uygulama 1960’ların başlarında gerçekleştirilmiştir (1). Uzun klinik çalışmalar sonrası 2000’li yıllarda rezeke edilemeyen primer ve metastatik karaciğer malignitelerinde önemli bir tedavi alternatifi olarak kabul görmeye başlamıştır. Karaciğer dışındaki malignitelerde kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamakta olup halen araştırılmaktadır.

Normal karaciğer parankiminin beslenmesi %75 oranında portal venden, %25 oranında hepatik arterden gerçekleşirken tümör neoanjyogenezisi hepatik arter üzerinden gerçekleştiği için karaciğer malignitelerinin

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. İsa Burak Güney, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

**E-posta:** isaburak@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7642-9546

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kan akımı %90'nın üzerinde bir oranla hepatik arterden sağlanır (2,3). Dolayısıyla hepatik arterden verilen terapötik ajanlar normal karaciğer parankiminden daha yüksek oranda tümöre yönelirler. Bu nedenle TARE, direkt tümöre yönelik lokal tedavi imkanı sunan, konvansiyonel radyoterapiye kıyasla çok daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre ulaştırılabildiği, normal karaciğer parankiminin korunduğu, toksisitesi düşük bir lokoreyonel tedavi yöntemidir.

Transarteriyel embolizasyonda (TE) amaç çapları 40 ile 500 µm arasında değişen parçacıklar kullanılarak anoksi ve hipoksiye bağlı hücre ölümünün sağlanması iken TARE'de kullanılan ve çapları 20 ile 60 µm arasında değişen mikrokürelerin minimal bir embolizasyon etkisi vardır. Radyasyonun öldürücü etkisini göstermesi için oksijenasyon gerekmektedir. Radyasyonun direkt etkisi ile DNA'da tek veya çift sarmal kırılmalara neden olabileceği gibi indirekt olarak hücre içerisinde serbest radikallerin birikimine, mitokondrial membranın hasar görmesine, sitokrom C'nin mitokondriden salınımına ve kanser hücresinin apoptozisine neden olur. Bir başka deyişle ortamdaki oksijen, hidrojenperoksit ve diğer serbest radikallerin meydana gelişine katkıda bulunup radyasyonun hücre üzerindeki biyolojik etkisini artırır (4).

Şu anda ticari olarak temin edilebilen resin ve cam mikrokürelerde tercih edilen radyoizotop Y-90'dır. Primer gama ışınımı bulunmayan ve sadece yüksek enerjili β partikülü yayan Y-90'ın dokudaki penetrasyonu maksimum 11 mm olmakla birlikte ortalama penetrasyonu 2,5 mm olarak kabul edilmektedir. Yarılanma süresi 64,1 saattir. Işınımının %94'ü ilk 11 gün içerisinde tamamlanır. SIR-Spheres® (Sirtex Medical, Wilmington, MA) reçine mikroküreleri, 20-60 mm çapında tasarlanmış ve 40-70 Bq/küre spesifik aktiviteye sahip Y-90 ile bağlanmış polimer boncuklardır. Standart 3 GBq aktivite içeren tedavi dozları bulunmaktadır ve tedavi öncesi hasta için belirlenen doz hazırlanır. Her vialde 40-80 milyon küre içerir. Daha fazla partikül sayısı çapraz ateş etkisini arttırdığı kabul edilmektedir (5). Thera Sphere ®(MDS Nordion, Kanata, Canada) 20-30 mm çapında, 2400-2700 Bq/küre aktivitesi olan cam mikrokürelerdir. Minimum 3, maksimum 20 GBq aktivite içeren formları mevcuttur. Hasta için belirlenen dozda sipariş edilir ve uygulama öncesi doz hazırlığı gerektirmez. Her vialde 1,2-8 milyon küre bulunur. Küre çaplarının küçük olması sebebiyle embolik etkisi daha hafif düzeydedir (6).

Y-90 saf β partikülü yaydığı ve gama ışınımı bulunmadığı için tedavi sonrası hasta izolasyonu

gerekmemektedir. Uygulamadan sonraki 24 saat içerisinde idrarla eser miktarlarda (25-50 kBq/L/GBq) atılım görülebilmektedir (7).

### Tedavi Öncesi Değerlendirme ve Hasta Seçimi

Hastaların TARE tedavisi için uygun olup olmadığına genel cerrah, girişimsel radyolog, nükleer tıp uzmanı, medikal onkolog ve gastroenterologdan oluşan multidisipliner tümör konseyinde karar verilmesi gerekmektedir. Sadece karaciğerde veya dominant olarak karaciğere lokalize, operasyon şansı bulunmayan, beklenen yaşam süresi 12 haftanın üzerinde olan ve Eastern Cooperative Oncology Group performans skalası 2'nin altında olan hastalar TARE tedavisi için uygun aday olarak kabul edilir. Asit veya fizik muayenede karaciğer yetersizliğinin diğer bulguları saptanan hastalar (ödem, palmar eritem, spider angiom vb.), karaciğer fonksiyonunun göstergesi olan serum albümin değerinin 3 g/dL'den düşük ve/veya total bilirubin değerinin 2 mg/dL'den büyük olan hastalar tedavi için uygun aday olarak kabul edilmemektedir. %20'den yüksek akciğer şanti, karaciğere eksternal radyoterapi uygulanmış olması ile hepatik rezervi zorlayan tümör yükü (%60) rölatif kontrendikasyonlar arasında sayılabilmekte iken anjiyografik teknikler ile düzeltilemeyen gastrointestinal şant tedavinin mutlak kontrendikasyonu olarak kabul edilmektedir (2).

Tedavide resin mikroküreler kullanılması planlanıyor ise kapasitabin tedavisi 3 ay önceden kesilmesi önerilmektedir (2). Bevacizumab tedavisi altındaki hastalarda, bevacizumabın doku iyileşmesini belirgin bozması, vaskülopatik etkisi ve stazı arttırması nedeni ile TARE öncesi kemoterapi protokolünün değiştirilmesi önerilmektedir (8).

### Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) inceleme karaciğer görüntülemesinde önemli bir radyolojik modalite olarak yerini almıştır. Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) gibi diğer modalitelerin yetersiz kaldığı olgularda MR görüntüleme; lezyonun saptanması, karakterizasyonu ve lezyonun çevre doku ile ilişkisini belirlemede üstünlük göstermektedir (9). Özellikle karaciğer fibrozisinin ve sirozun tanısında, hepatosellüler karsinom (HSK) ve metastazlarında anjiyogenetik aktiviteyi karakterize etmede ve tedavi sonrası görüntülemeye yararlı bir modalitedir. Bazı çalışmalarda tedavi sonrası tümör çapında değişiklik olmadığı halde perfüzyon indeksi ortalama değerinde

azalma olduğu gösterilmiştir (10). Multidedektör BT'deki gelişmeler tetkik süresini ve radyasyon dozunu büyük oranda azaltmış ve karaciğer görüntülemesinde BT'nin yerini ve önemini arttırmıştır. Radyasyon dozunda azalma BT ile izlem gerektiren HSK ve karaciğer metastazı olan genç hastalarda önem arz etmektedir. Tümör canlılığını değerlendirmek için kesitsel görüntülemeyle doku karakterizasyonu, temel olarak kontrast akış dinamiğine ve tümör boyutundaki değişikliklere dayanır. F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT metabolik bir görüntüleme ajanı kullanarak karaciğer görüntülemesine yeni bir faz eklemiştir. FDG PET/BT ekstrahepatik metastazların tespitindeki üstün kabiliyeti ile başta kolorektal kanserli hastalar olmak üzere metastatik karaciğer malignitesi olan hastalarda tanısız verimliliği belirgin arttırmıştır (11,12,13,14,15,16).

### Anjiyografi

Trunkus coeliacus, hiatus aorticusun hemen altında aorta abdominalisten ayrılan ventral bir daldır. Üç majör dala ayrılır: Sol gastrik arter (SGA), ortak hepatik arter ve splenik arter. Ortak hepatik arter, gastroduodenal arter, sağ gastrik arter ve sistik arter dallarını verdikten sonra ana hepatik arter olarak portal hilusa ulaşır. Ana hepatik arter sağ ve sol hepatik dallarına ayrılarak devam eder. Hepatik arter varyasyonları oldukça sık olup klasik dallanma paterni popülasyonun %55-60'ında mevcuttur. En sık varyasyon süperior mezenterik arter çıkışlı sağ hepatik arter ve SGA çıkışlı sol hepatik arterdir (17).

Vasküler görüntüleme tekniklerindeki [BT anjiyografi (BTA) ve MR anjiyografi (MRA)] gelişmelere rağmen küçük damarların çoğu şu anki çözünürlük yetenekleri ile tespit edilemediğinden BTA ve MRA, dijital çıkarma anjiyografisinin (DSA) yerine geçemez. DSA sadece anatomik bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda aynı derecede önemli olan akış verimliliklerini değerlendirmeye izin verir. Anjiyografi TARE tedavisinin planlamasında ve uygulamasında büyük öneme sahiptir. TARE tedavisinin majör komplikasyonları Y-90 mikrokürelerin hedef dışı alanlara yayılımının sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yüksek oranda varyasyonlar içeren mezenterik sistem ve hepatik arter anatomisine hakim olmak önemlidir. Bir nevi intra-arteryel brakiterapi olan TARE tedavisinde daha önce tespit edilmemiş kollateral damarlar vasıtasıyla radyoaktif mikrokürelerin hedef dışı alanlara gitmesi sonucu gastrointestinal ülser, pankreatit, kolesistit, deri ülserleri gibi komplikasyonlar gelişebilir (18). Bu nedenle tedavi öncesinde tüm potansiyel ekstrahepatik dalları araştırmak ve tanımlamak kritik öneme sahiptir.

Bu damarlar arasında gastroduodenal arter, sağ ve sol gastrik, frenik, supraduodenal ve retroduodenal arterler sayılabilir.

### Hepatik Arteriyel Perfüzyon Sintigrafisi

Tc-99m makro agregat albumin (MAA) terapötik mikroküre dağılımını öngörmek için hepatik arteriyel perfüzyon sintigrafisinde (HAPS) kullanılan ve çapları 10 ile 100 mm arasında değişen biyobozunur bir proteindir. Fakat kalite, boyut ve partikül sayısındaki fiziksel farklılıklar göz önüne alındığında, MAA terapötik mikroküreler için uygun bir kılavuz olmayabilir. Ancak HAPS hepatik arteriyel dolaşımı değerlendirmek için şu anda standart tekniktir. HAPS'nin üç temel amacı vardır.

**1) Hepatopulmoner şant oranının tespiti:** Anormal tümör damar yapısının intrahepatik şanta neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca altta yatan sirotik değişiklikler de şanta neden olabilir. Tek uygulamada 30 Gy, kümülatif olarak da 50 Gy akciğer için sınırlayıcı doz olarak kabul edilmektedir.

**2) Ekstrahepatik aktivite tutulumunun tespiti:** TARE tedavisinden önce paraziter ekstrahepatik arterler ile varyant hepatik arter anatomisi tüm tanısız kesitsel BT ve MR görüntülerinde dikkatlice araştırılmalıdır. HAPS görüntülerinde ekstrahepatik Tc-99m MAA tutulumu çok dikkatlice incelenmeli ve tespit edildiğinde anjiyografi görüntüleri tekrar incelenerek ekstrahepatik MAA dağılımına neden olan damarlar tespit edilmeye çalışılmalıdır. Aksesuar damarların ve paraziter ekstrahepatik arterlerin koil embolizasyonu ekstrahepatik mikroküre dağılımını engelleyerek riskin minimize edilmesini sağlar ve TARE tedavisinin etkinliğini artırır.

**3) Tümör ile normal karaciğer kompartmanları arasındaki kan akış oranının belirlenmesi:** Tümör/karaciğer perfüzyon oranı hepatik arterin tedavi için seçilmiş dalından uygulanacak mikrokürelerin ne oranda tümöre ve karaciğer parankimine gideceğinin bir göstergesidir.

Tc-99m MAA'nın ideal aktivite konsantrasyon oranı 400.000 partiküldür. Hepatikarterin lobar veya segmenter dallarından ya da tespit edilirse direkt tümör besleyici damarlardan Tc-99m MAA enjekte edildikten sonra en kısa süre içerisinde görüntülemeye başlamak MAA'nın bozulmasına bağlı olarak gelişebilecek artefaktları önlemek için önemlidir. Bozulma artefaktlarına bağlı olarak midede, tükrük bezlerinde, tiroide, böbrekte ve mesanede aktivite tutulumu görülebilir. Bu tür artefaktların ortaya çıkmasını engellemek için hemen

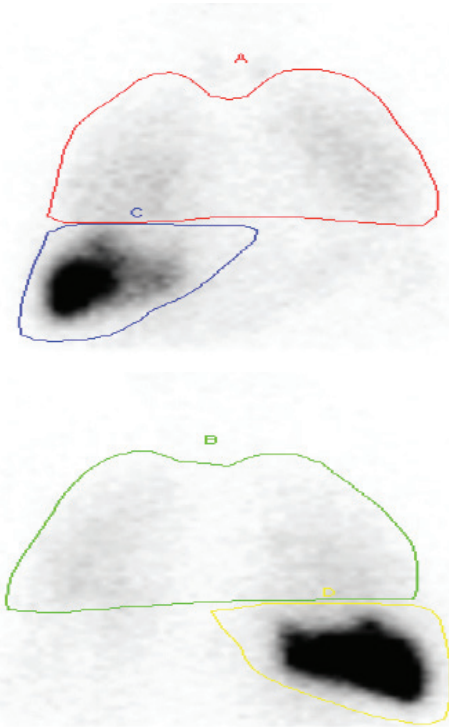
işlemden önce 600 mg sodyum perklorat oral olarak uygulanabilir (19).

Hepatopulmoner şant oranı (HPŞO) planar HAPS görüntülerinde akciğer ve karaciğer üzerinde ilgi alanları çizerek elde edilen sayımlarla hesaplanır (Şekil 1) Tümör-karaciğer oranı (TKO) ise en iyi tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülerinden hesaplanabilmektedir. Güvenli bir TARE tedavisi için 2,0 TKO'nun eşik değeri olarak kabul edilmektedir (20).

$$HPŞO = \frac{\sqrt{\text{Akciğer sayımları (anterior)} \times \text{akciğer sayımları (posterior)}}}{\sqrt{\text{Akciğer sayımları} + \text{karaciğer (anterior)} \times \text{akciğer sayımları} + \text{karaciğer (posterior)}}$$

$$TKO = \frac{\text{Sayım/pixel (tümör)}}{\text{Sayım/pixel (karaciğer)}}$$

SPECT/BT görüntüleri ekstrahepatik Tc-99m MAA tutulumunu tespit ve lokalize etmede çok faydalıdır. Planar görüntüler anterior ve posterior projeksiyondan toraks ve abdominal bölgeleri içerecek şekilde alınır.



**Şekil 1.** Anterior ve posterior projeksiyondan torakoabdominal planar görüntüler  
İlgi alanları (ROI) A ve B: Akciğer sayımları, ROI C ve D: Karaciğer sayımları

SPECT görüntüleme 128x128 matrixte, 10 sn/stop görüntüleme parametreleri ile yapılır.

### Dozimetri ve Doz Hesabı

Dozimetri hedef lezyon ve organda absorbe edilen radyasyonun hesaplanmasıdır. Y-90 cam mikroküreler için tek bir metot önerilmekte iken Y-90 resin mikroküreler için 3 ayrı alternatif metot bulunmaktadır (5,6,21).

**1) Ampirik metot:** Resin mikroküreler için geliştirilen ilk metottur (22,23,24,25). Karaciğerdeki tümör oranı >%50 ise 3 GBq, %25-50 ise 2,5 GBq, <%25 ise 2,0 GBq düzeyinde aktivite tüm karaciğer için önerilmektedir. Günümüzde tercih edilen bir metot değildir.

**2) Vücut yüzey alanı:** Hastanın vücut, karaciğer ve tümör boyutlarına dayanan bir hesaplama metodudur. Üretici firma tarafından resin mikrokürelerin kullanım kılavuzunda doz hesaplamak için aşağıdaki formülün kullanılması önerilmektedir (5).

$$\text{Aktivite (GBq)} = \frac{(\text{VYA-2}) + (\text{Tümör hacmi})}{(\text{Karaciğer hacmi}) + (\text{Tümör hacmi})}$$

Pulmoner şant oranına bağlı olarak hesaplanan aktivitede azaltmaya gidilmesi gerekebilir.

Pulmoner şant (%)	Aktivite
<%10	Tam doz
%10-15	%20 doz azaltması
%15-20	%40 doz azaltması
>%20	Tedavi etme

**3) Medikal internal radyasyon dozimetri (MIRD), kompartmansız:** Uygulanan belirli bir aktivite sonrası karaciğerin absorbe ettiği dozun hesaplanmasına dayanan bir metot olup cam mikroküreler kullanılarak yapılan tedaviler için önerilmektedir. Tümör ve karaciğer kompartmanlarını ayrı ayrı göz önünde bulundurmadığı ve mikrokürelerin üniform bir dağılım göstereceği varsayıldığı için karaciğerin absorbe ettiği dozun olduğundan daha yüksek hesaplanmasına neden olmaktadır. İstenilen doza ulaşmak için gerekli aktivite aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$\text{Aktivite (GBq)} = \frac{\text{İstenilen doz (Gy)} \times \text{hedef karaciğer ağırlığı (gr)}}{50 \times (1 - \text{HPŞO})}$$

**4) MIRD, kompartmanlı (partisyon model):** Tedavi için uygulanan Y-90 mikroküreler tümör ve normal



karaciğer kompartmanlarına dağılır. Dağılım oranları bu iki kompartmanın vaskülaritesine ve hacmine bağlı olarak değişkenlik gösterir. İntrahepatik arteriyovenöz kominikasyonlara bağlı olarak pulmoner şant gelişirse üçüncü kompartman oluşmuş olur. Bu metot sayesinde tümörün, karaciğerin ve akciğerlerin absorbe ettiği dozlar doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir. Bu metodu güvenilirliği Ho ve ark. tarafından resin mikroküreler kullanılarak yapılan birçok önemli çalışmada ispat edilmiştir (20,26,27). Karaciğerde sınırları belirlenebilen lezyon veya lezyonlar varlığında bu üç kompartmanın hacimleri hesaplanabilmekte ve partitasyon metodu rahatlıkla uygulanabilmektedir. HSK gibi genellikle tek geniş lezyonu olan hastalarda uygulaması oldukça kolay iken multipl lezyonu olan metastatik hastalarda uygulaması biraz zahmetlidir. Ancak teknik zorluklara rağmen partitasyon metodu hem primer hem de metastatik karaciğer malignitelerinde TARE tedavisine adapte edilmiştir (28,29).

Fraksiyonel karaciğer tutulumu uygulanan aktivitenin karaciğerde akümüle olan bölümünü ifade eder ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Fraksiyonel tutulum karaciğer} = (1 - \text{LSF}) \frac{\text{Kütle karaciğer (gr)}}{(\text{Kütle tümör} \times \text{TKO} + \text{kütle karaciğer (gr)})}$$

İstenilen karaciğer dozuna ulaşılması için gerekli aktivite:

$$\text{Aktivite uygulanan (GBq)} = \frac{\text{Doz karaciğer (Gy)} \times \text{kütle karaciğer (gr)}}{50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak karaciğerin absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz karaciğer (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}{\text{Kütle karaciğer (gr)}}$$

Fraksiyonel tümör tutulumu uygulanan aktivitenin tümörde akümüle olan bölümünü ifade eder ve aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{Fraksiyonel tutulum tümör} = (1 - \text{HPŞO}) \frac{\text{Kütle tümör (gr)} \times \text{TKO}}{(\text{Kütle tümör} \times \text{TKO} + \text{kütle karaciğer (gr)})}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak tümörün absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz tümör (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum tümör}}{\text{Kütle tümör (gr)}}$$

Uygulanan aktiviteye bağlı olarak akciğerlerin absorbe ettiği doz:

$$\text{Doz karaciğer (Gy)} = \frac{\text{Aktivite uygulanan (GBq)} \times 50 \times \text{fraksiyonel tutulum karaciğer}}{\text{Kütle karaciğer (gr)}}$$

Dansiteleri yumuşak dokuya yakın olduğu için (1,04 g/cm<sup>3</sup>) akciğer ve karaciğer kütleleri hacimleri ile eşit olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle formüllerde kütle yerine hacim yazılabilir. Akciğer dansitesi ise yaklaşık 0,30 g/cm<sup>3</sup>'tür. BT'de hesaplama yapılmazsa, MIRD modellemesinde kullanılan antropomorfik fantom tasarımına dayanarak 1.000 gr'lık bir akciğer kütlesi kullanılabilir.

## Tedavi

Karaciğerdeki hastalığın dağılımına ve bunların arteryel beslenmesine bağlı olarak tedavi lobar, segmental ya da subsegmental (direkt tümör besleyicisi yoluyla) olarak planlanabilir. Günümüzde bilobar tedavi pek tercih edilmemektedir. Radyasyon segmentektomi hedef tümöre yüksek doz radyasyon ulaştırırken normal karaciğer parankimini korumayı amaçlayan tedavi yaklaşımıdır. Subsegmental tedavi yaklaşımında satellit nodüller açısından dikkatli olunması gerekir. Radyolojik görüntülemelerde tespit edilemeyen bazı satellit nodüllerin C-arm cone-beam BT ile tespit edilebildiği akılda tutulmalıdır.

Y-90 mikrokürelerin aktivitesi iyon odası gibi uygun bir doz kalibratörü kullanılarak ölçülmelidir. Doz kalibratörleri β partiküllerini tespit edemez ancak β partiküllerinin bir nesnenin atom çekirdeği ile etkileşmesinden kaynaklanan bremsstrahlung radyasyonunu ölçebilir. Y-90 mikrokürelerin infüzyonu, hepatic arterlere yerleştirilmiş kataterler aracılığıyla yapıldığı için anjiyografi ünitesinde girişimsel radyolog ve nükleer tıp uzmanı tarafından yapılmalıdır. HAPS'den önce yapılan anjiyografide MAA enjeksiyonu esnasındaki katater pozisyonu ile aynı pozisyonda Y-90 mikroküreler infüze edilmelidir. Hem cam hem de reçine mikroküreler için özel uygulama kitleri mevcuttur. Metakrilat koruma kutusu içerisinde Y-90 mikroküreleri içeren vial ve hastanın hepatic arterine yerleştirilmiş olan katatere bağlanılmak üzere infüzyon setleri nükleer tıp ekibi tarafından hazırlanılarak anjiyografi ünitesine transferi sağlanır. Hazırlanmış olan sistem katatere bağlandıktan sonra yavaş ve dikkatli bir şekilde Y-90 mikrokürelerin enjeksiyonuna başlanır. Katater bağlantı noktaları gibi potansiyel zayıf alanlardan sızıntıya neden olabileceği

için enjeksiyonun çok kuvvetli bir şekilde yapılmaması gerekmektedir. Birim doz başına daha fazla mikroküre içerdiği için reçine mikrokürelerin, özellikle uygulamanın son aşamalarında daha da belirginleşen, embolik etkisi olmaktadır. Floroskopik görüntüleme sırasında gözlenen reflü, embolik etkinin ve hepatofugal akım riskinin arttığını gösteren bir belirti olup tespit edildiğinde uygulamaya son verilmelidir.

Y-90 saf  $\beta$  ışınımı yapan bir radyonüklid olduğu için TARE uygulanan hastaların hospitalize edilmeleri gerekmemektedir. Hastalar radyasyon güvenliği talimatları anlatılarak işlem günü taburcu edilebilirler. Antibiyotiklerin, proton pompa inhibitörlerinin ve steroidlerin profilaktik olarak kullanılması hasta bazında değerlendirilmesi gereken bir konu olup uygulamalar merkezden merkeze değişiklik gösterebilmektedir.

### Yan Etkiler

Halsizlik ve bulantı TARE sonrası en sık gözlenen yan etkiler olup 10 güne kadar uzayabilmekte ve ilaç tedavisi gerektirebilmektedir. Bazı hastalar tedavi sonrası birkaç gün devam eden ve ilaç tedavisi gerektirmeyen orta düzeyde ateş ve genellikle klasik ağrı kesiciler ile kontrol altına alınabilen ağrı görülebilmektedir. Post-embolizasyon sendromu ise karaciğerdeki embolizasyona sekonder abdominal ağrı, bulantı-kusma ve ateş ile karakterize klinik tablodur. Mikroküre sayısı arttıkça bu yan etkinin görülme riski artar. Post-embolizasyon sendromu yavaş ve dikkatli infüzyon ile önlenabilir ve tecrübeli merkezlerde görülme sıklığı çok düşüktür. Diğer embolizasyon tedavilerinden sonra görülenlerden daha hafif seyirlidir. Karaciğerde gelişebilecek diğer komplikasyonlar arasında radyasyon hepatiti ve buna bağlı karaciğer yetmezliği ve karaciğer apsesi sayılabilir. Radyasyon segmentektomi uygulamalarında lokalize bir alana yüksek doz radyasyon uygulandığı için safra yolları komplikasyonları daha sık görülebilmektedir.

Diğer komplikasyonlar çok nadir olup bunlar arasında ekstrahepatik mikroküre drenajına sekonder gastrointestinal ülser, radyasyon pnömonisi, radyasyon kolesistit ve pankreatit sayılabilir (30). Radyasyon pnömonisi çok nadir görülen bir komplikasyon olup genellikle akciğer şant oranı %13'ten büyük olan veya akciğerin absorbe ettiği dozun yaklaşık 30 Gy civarında olduğu hastalarda ortaya çıktığı rapor edilmiştir (27,31).

Karaciğer malignitelerinde TARE'nin amacı tümöre etkili bir radyasyon dozu sağlarken normal karaciğer parankimini çok daha düşük, zararlı olmayan doza maruz bırakarak korumaktır. Buna rağmen bazı durumlarda

normal karaciğer parankiminin radyasyona maruz kalması karaciğer fonksiyon testlerinin bozulmasına veya karaciğer yetmezliğinin klinik bulgularının gözlenmesine neden olabilecek hücresel hasara yol açabilir. Radyoembolizasyona bağlı karaciğer hastalığı [radioembolization-induced liver disease: (REILD)] safra kanalı tıkanıklığı veya tümör progresyonu olmaksızın tedaviden 1-2 ay sonra ortaya çıkan sarılık ve asit ile karakterize klinik tablodur. Görülme insidansının %0-4 arasında değiştiği belirtilmektedir (32,33,34). Bu yan etki, TARE'den önce siroz yoksa veya TARE'den önce yoğun kemoterapi uygulanıp TARE sonrası da devam edilmediyse çok nadir görülür. Doz hesaplamasında ampirik metot kullanılması, aynı anda her iki loba tedavi uygulanması ve tekrarlayan tedaviler görülme riskini arttırmaktadır. Genellikle geçici olmakla birlikte çok nadiren karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Yönetiminde destek tedavisi, düşük doz steroidler ve ursodeoksikolik asit önerilmektedir (34).

### Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedaviden sonra Y-90 mikrokürelerin birikim yerlerinin dikkatli bir biçimde tespit edilmesi iki ana sebepten dolayı kritik öneme sahiptir: Birincisi, hedeflenmemiş alanlarda Y-90 mikrokürelerin birikimini dışlamak, ikincisi de tümör tarafından absorbe edilen radyasyon dozunu değerlendirmek. Y-90 mikrokürelerin gastrointestinal sistem gibi istenmeyen alanlara gitmesi ciddi komplikasyonlara neden olabilir (2,21,35). Tedaviden sonraki ilk saatlerde gastrointestinal birikimin belirlenmesi, proton pompa inhibitörlerinin hemen başlatılmasını ve potansiyel olarak ölümcül bir ülseri önlemek için mümkün olduğunca erken tanısal gastro-duodenoskopinin yapılabilmesini sağlar. Y-90 saf  $\beta$  ışınımına sahip olduğu için bremsstrahlung görüntüleme, tedavi sonrası mikrokürelerin lokalizasyonunu saptamak için kullanılan standart yöntemdir. Bremsstrahlung görüntüleme, geniş enerji spektrumu nedeniyle optimal bir görüntüleme yöntemi değildir. Pulmoner veya gastrointestinal tutulumun olmadığını belgelemek adına rutin bir görüntüleme prosedürü haline gelmiştir. Bununla birlikte, doğal olarak düşük görüntüleme kalitesinden dolayı, mikrokürelerin güvenli bir şekilde lokalizasyonunu yapamaz ve negatif bir tarama mikrokürelerin hedef dışı bir alana yayılmadığını garanti edemez (36). Bremsstrahlung görüntülemeye hemen tedavi sonrasında başlanabileceği gibi hasta taburcu olmadan önce herhangi zaman aralığında yapılabilir. Anterior ve posterior tüm vücut ve torakoabdominal planar

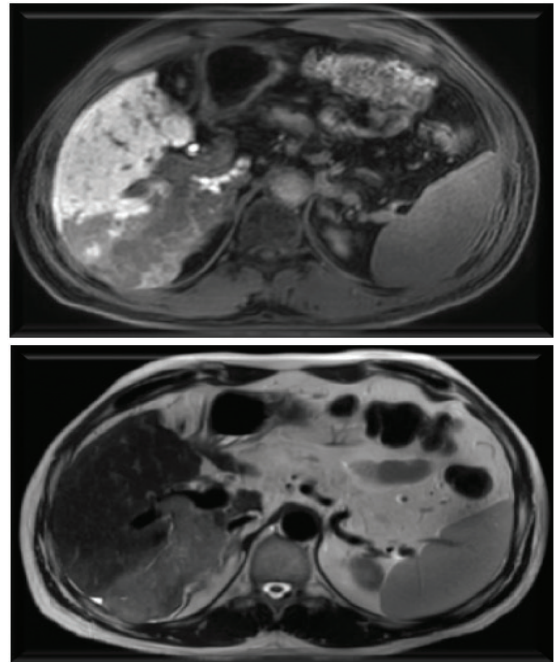
görüntüler ile karaciğeri içerecek şekilde abdominal bölgeden SPECT görüntüleme yapılır. Görüntüleme orta veya yüksek enerjili kolimatör ile kamera ayarları 78 keV fotopik ve %57 pencere aralığında yapılır. Düşük enerji aralığında geniş bir pik olduğu ve sayımların %10-20'si 270-540 keV aralığındaki g fotonlarından geldiği için orta ve yüksek enerjili kolimatörler kullanılabilir. SPECT protokolü 128x128 matrixte, 20-30 sn'de bir görüntü alınacak şekilde toplam 120 görüntü alınır. Y-90'ın düşük elektron-pozitron çift emisyonuna sahip olduğu 1955'te keşfedilse de, Y-90 dağılımını değerlendirmek için PET'nin ilk kullanımı 2009 yılında gerçekleşmiştir (37,38). Bu dönüm noktasından sonra birçok çalışmada Y-90-PET görüntülemenin rezolüsyonu arttırdığı ve mikrokürelerin dağılımını daha doğru bir biçimde yapılabildiğini, hatta SPECT bremsstrahlung görüntülerinde tespit edilemeyen mikroküre depozisyonunu tespit edebildiği gösterilmiştir (39,40,41). Ayrıca görüntü rezolüsyonunun artışı ile birlikte Y-90-PET ile tümörün absorbe ettiği radyasyon dozu daha doğru bir şekilde hesaplanabilmektedir (42,43).

### Takip ve Görüntüleme

Tedavi sonrası olası komplikasyonları ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için uygun görüntüleme metotları ile laboratuvar testleri kullanılır. Tedavi sonrası ilk iki hafta içerisinde, tercihen 15. günde, genel durum değerlendirilmesi ile birlikte tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri gibi laboratuvar testleri yapılır. Daha sonra 3. ayda ve 6. ayda PET/BT ve radyolojik kesitsel incelemeler ile tedavi yanıtı değerlendirilir. Kanser tedavisinde yanıt değerlendirme kriterleri ilk kez 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlandı. 2000 yılında ise, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından solid tümörlerde standardize edilmiş cevap değerlendirme kriterleri (RECIST 1,0) yayınlandı. Kriterler, Ocak 2009'da RECIST 1,1 olarak revize edildi (44,45,46). HSK gibi hipervasküler tümörlerde modifiye RECIST (mRECIST) kriterleri tedavi yanıtını daha doğru bir biçimde değerlendirmeye imkan sağlamaktadır (47). F-18-FDG PET/BT birçok kanser türünde tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanılan bir modalite olup morfolojik bulgulara ek olarak tümörün metabolik aktivitesini de gösterdiği için konvansiyonel radyolojik metotlara üstünlük sağlamaktadır. PET/BT karaciğer malignitelerinin lokorejyonel tedavilere olan yanıtını değerlendirmekle birlikte aynı zamanda tüm vücut görüntüleme sayesinde sistemik değerlendirme imkanı da sağlanmaktadır. Bazı durumlarda karaciğerdeki

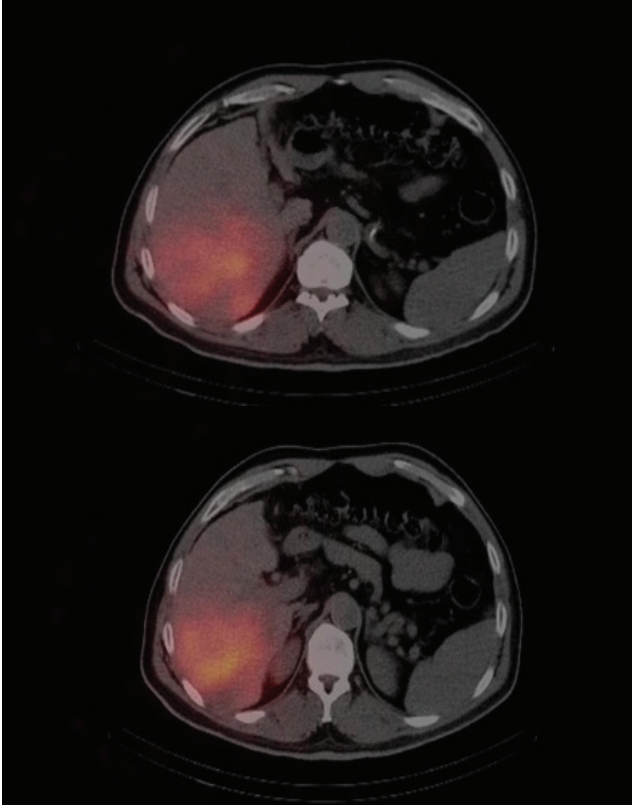
lezyon lokorejyonel tedaviye yanıt verirken ekstrahepatik alanda yeni metastazlar gelişebilmektedir. Böyle bir durumda medikal onkolog tarafından lokorejyonel tedavilere ilave olarak, almıyorsa sistemik tedavi eklenebilmekte, eğer hasta zaten sistemik tedavi altında ise tedavi protokolü değiştirilebilmektedir.

Çukurova Üniversitesi deneyiminde, Şubat 2015-Mart 2019 tarihleri arasında primer veya metastatik karaciğer malignitesi olan 244 hastaya toplam 365 TARE tedavisi uygulanmıştır. Üç yüz altmış beş uygulamanın 199'unda süperselektif, 141'inde segmental, 25'inde ise lobar tedavi uygulanmıştır. Bir ya da iki segmentte lokalize tümörlere yüksek doz radyasyon ulaştırırken radyasyona maruz kalan normal karaciğer hacmini minimumda tutmayı amaçlayan radyasyon segmentektomi son zamanlardaki popüler tedavi yaklaşımı olup portal ven trombozu olan hastalarda dahi sonuçlar yüz güldürücü olabilmektedir (Şekil 2,3,4). Hiçbir hastada aynı anda iki loba tedavi uygulanmamıştır. Her iki lobda tümör yükü olan hastalarda önce bir loba tedavi uygulanıp 4-6 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilip ikinci loba tedavi yapıp yapılmayacağı kararlaştırılmıştır. İki hastada tedaviden 6-8 hafta sonra radyasyon pnömonisi gelişmiştir ve bu hastalardan biri solunum yetmezliğine bağlı olarak ex olmuştur. Toplam 3 hastada tedavi sonrası



**Şekil 2.** Elli altı yaşında erkek hasta. Sağ lob segment 6-7'de yerleşim gösteren infiltratif hepatosellüler karsinoma ve portal ven trombozu mevcut





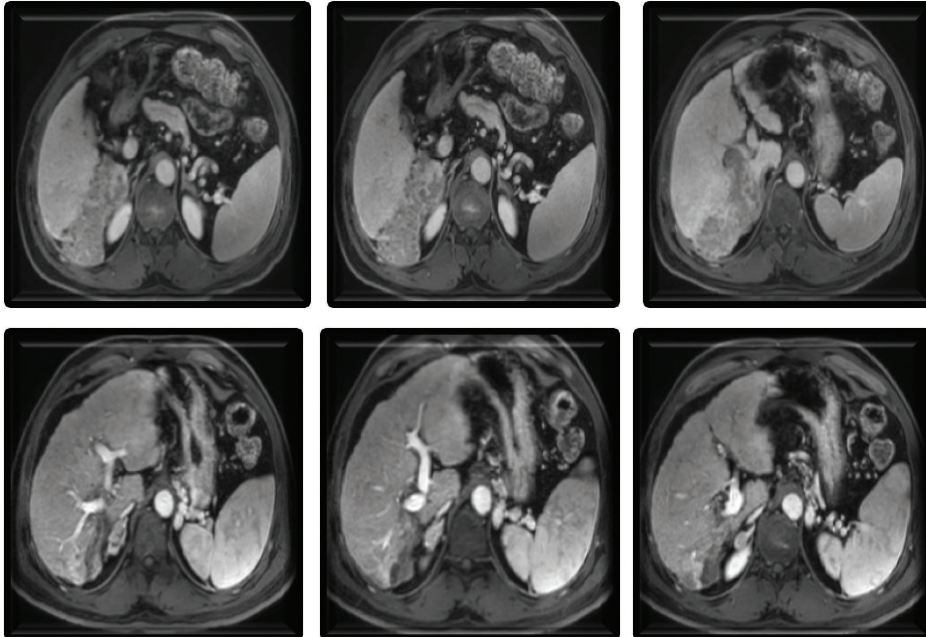
**Şekil 3.** Tedavi sonrası bremsstrahlung görüntüleri. Radyoaktif segmentektomi hedefleniyor. Tümörün absorbe ettiği doz: 279 Gy, normal karaciğer parankim dozu: 52 Gy

radyoembolizasyona bağlı olarak karaciğer yetmezliği gelişmiş ve 2 hasta bu duruma bağlı olarak ex olmuştur. Tedavi sonrası en sık görülen yan etkiler halsizlik, bulantı ve ağrıdır. Genel olarak hastaların TARE tedavisini iyi tolere ettikleri gözlemlenmiştir.

Radyoaktif segmentektomi karaciğer fonksiyonları korunmuş rezeke ya da ablate edilemeyen erken evre HSK hastalarında küratif bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Vouche ve ark. radyofrekans ablasyona ve rezeksiyona uygun olmayan soliter HSK'li 102 hastayı kapsayan çok merkezli çalışmalarında 190 Gy üzerindeki dozların tam doku nekrozu sağladığını göstermişlerdir (48). Radyoaktif segmentektomi uygulanan hastalarda safra yolları komplikasyonlarının bir miktar fazla olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (30).

### Sonuç

Medikal onkolojideki gelişmeler bir çok solid tümörde tedaviye yanıtta başarılarının artmasını, hastalısız sağkalım ve ortalama yaşam sürelerinin uzamasını sağlamıştır. Karaciğer tümör direncinin en sık görüldüğü ve dolayısıyla kanser hastalarında ölüme en sık neden olan organ olarak kabul edilir. Primer ve metastatik anrezektabl karaciğer malignitelerinde TARE, seçilmiş hastalarda kullanılabilecek, planlama, uygulama ve takipte multidisipliner yaklaşımı gerektiren önemli bir tedavi seçeneğidir. TAKE ile karşılaştırıldığında progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğunu, evre küçültmede daha etkili olduğunu ve daha az



**Şekil 4.** Tedavi öncesi (üst sıra) ve sonrası (alt sıra) 2. yıl kontrol manyetik rezonans görüntüleri: Tedavi uygulanan segmentlerde atrofi, portal ven trombozunda total regresyon ve kontralateral lobda hipertrofi izleniyor. Rezidü tümör yok



toksik olup hastalar tarafından daha iyi tolere edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (49,50). TARE gün geçtikçe karaciğer malignitelerinin tedavisinde daha erken dönemde düşünölmeye başlanmakta ve global olarak uygulayan merkez ve uygulama sayısı artış göstermektedir. Bununla birlikte hala klinik olarak daha pratik bir dozimetri tekniğine, sağkalım üzerindeki etkisinin ve tedavi basamaklarındaki yerinin daha doğru bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Kaynaklar

1. Ariel IM, Pack GT. Treatment of inoperable cancer of the liver by intraarterial radioactive isotopes and chemotherapy. *Cancer* 1967;20:793-804.
2. Kennedy A, Nag S, Salem R, et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:13-23.
3. Merkel C, Montagnese S, Amodio P. Functional anatomy of liver circulation. *Functional Molecular Imaging in Hepatology*. Sharjah, UAE: Bentham Science Publishers 2012;3-13.
4. Huang P, Feng L, Oldham EA, Keating MJ, Plunkett W. Superoxide dismutase as a target for the selective killing of cancer cells. *Nature* 2000;407:390.
5. Sirtex Medical. Package insert for SIR-Spheres® microspheres (Yttrium-90 microspheres). <http://www.sirtex.com>; <http://sirtex.com/files/US20Package20Insert1.pdf>.
6. MDS Nordion. Package insert for therasphereyttrium-90 glass microspheres. [www.nordion.com](http://www.nordion.com); <http://www.nordion.com/therasphere/physicians-package-insert/package-insert-us.pdf>
7. Gulec SA, Siegel JA. Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2007;48:2080-2086.
8. Brown DB. Hepatic artery dissection in a patient on bevacizumab resulting in pseudoaneurysm formation. *Semin Intervent Radiol* 2011;28:142-146.
9. Rode A, Bancel B, Douek P, et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-336.
10. Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol* 2010;76:348-58.
11. Gulec SA, Fong Y. Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg* 2007;142:675-682.
12. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-287.
13. Arulampalam TH, Francis DL, Visvikis D, et al. FDG-PET for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:286-291.
14. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
15. Bienert M, McCook B, Carr BI, et al. 90Y microsphere treatment of unresectable liver metastases: changes in 18F-FDG uptake and tumour size on PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:778-787.
16. Wong CY, Salem R, Qing F, et al. Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:1892-1897.
17. Nelson TM, Pollak R, Jonasson O, et al. Anatomic variants of the celiac, superior mesenteric, and inferior mesenteric arteries and their clinical relevance. *Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists* 1988;1:75-91.
18. Liu DM, Salem R, Bui JT, et al. Angiographic considerations in patients undergoing liver directed therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:911-935.
19. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, et al. The significance of 99 mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med* 2010;51:1206-1212.
20. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Tumour-to-normal uptake ratio of 90Y microspheres in hepatic cancer assessed with 99Tcm macroaggregated albumin. *British J Radiol* 1997;70:823-828.
21. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1251-1278.
22. Burton MA, Gray BN, Jones C, Coletti A. Intraoperative dosimetry of 90Y in liver tissue. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989;16:495-498.
23. Burton MA, Gray BN, Klemp PF, Kelleher DK, Hardy N. Selective internal radiation therapy: distribution of radiation in the liver. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1487-1491.
24. Burton MA, Gray BN, Kelleher DK, Klemp PF. Selective internal radiation therapy: validation of intraoperative dosimetry. *Radiology* 1990;175:253-255.
25. Gray BN, Burton MA, Kelleher DK, Anderson J, Klemp P. Selective internal radiation (SIR) therapy for treatment of liver metastases: measurement of response rate. *J Surg Oncol* 1989;42:192-196.
26. Ho S, Lau WY, Leung TW, et al. Partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in treating hepatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1996;23:947-952.
27. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation

- doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:293-298.
28. Gulec SA, Mesoloras G, Dezarn WA, 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.
  29. Gulec SA, Mesoloras G, Stabin M. Dosimetric techniques in 90Y-microsphere therapy of liver cancer: the MIRD equations for dose calculations. *J Nucl Med* 2006;47:1209-1211.
  30. Riaz A, Lewandowski RJ, Kulik LM, et al. Complications following radioembolization with yttrium-90 microspheres: a comprehensive literature review. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1121-1130.
  31. Salem R, Parikh P, Atassi B, et al. Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. *Am J Clin Oncol* 2008;31:431-438.
  32. Young JY, Rhee TK, Atassi B, et al. Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18: pp. 1375-1382.
  33. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer* 2008;112: pp. 1538-1546.
  34. Kennedy AS, McNeillie P, Dezarn WA, et al. 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* 2009;74:1494-1500.
  35. Carretero C, Munoz-Navas M, Betes M, et al. Gastrointestinal injury after radioembolization of hepatic tumors. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1216-1220.
  36. Fabbri C, Sarti G, Cremonesi M, et al. Quantitative analysis of 90Y bremsstrahlung SPECT-CT images for application to 3D patient-specific dosimetry. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:145-154.
  37. Ford KW. Predicted 0+ level in 40Zr90. *Phys Rev* 1955; 98:1516-1517.
  38. Lhommel R, Goffette P, Van den Eynde M, et al. Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1696.
  39. Gupta A, Gill A, Shrikanthan S, Srinivas S. Nontargeted Y-90 microsphere radioembolization to duodenum visualized on Y-90 PET/CT and bremsstrahlung SPECT/CT. *Clin Nucl Med* 2012;37:98-99.
  40. Kao YH, Tan EH, Ng CE, et al. Yttrium-90 time-of-flight PET/CT is superior to bremsstrahlung SPECT/CT for postradioembolization imaging of microsphere biodistribution. *Clin Nucl Med* 2011;36:186-187.
  41. Kao YH, Tan AEH, Burgmans MC, et al. Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med* 2012;53:559-566.
  42. D'Arienzo M, Chiaramida P, Chiacchiararelli L, et al. 90Y PET based dosimetry after selective internal radiotherapy treatments. *Nucl Med Commun* 2012;33:633-640.
  43. Lhommel R, van Elmbt L, Goffette P, et al. Feasibility of 90 Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-spheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1654-1662.
  44. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
  45. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;2:205-216.
  46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
  47. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. In *Seminars in liver disease* (Vol. 30, No. 01, pp. 052-060). © Thieme Medical Publishers. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. doi: 10.1055/s-0030-1247132. Epub 2010 Feb 19.
  48. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201.
  49. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:497-507.
  50. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;1920-1928. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x. Epub 2009 Jun 22.