



Y-90 Mikroküre Radyoembolizasyon Dozimetri Kılavuzu

Y-90 Microsphere Radioembolization Dosimetry

© Bilal Kovan¹, © Muhammed Medyenoğlu², © Mustafa Demir², © Semra Özdemir³

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

Öz

Yttriyum-90 (Y-90) mikroküre tedavi etkinliğinin artırılması, tümör absorbe doz eşik değerlerinin belirlenmesi, akciğer tolere doz eşik değeri ve karaciğer toksite eşik değerlerinin doğru saptanabilmesi kriterleri dozimetrik hesaplama gereksinimini doğurmuştur. Mikroküre tedavilerinde standart dozimetri, multikompartman dozimetri ve vokal dozimetri olmak üzere üç farklı yaklaşım bulunmaktadır. Dozimetri işlemleri genellikle Teknesyum-99m magroagregat albümin ile yapılmaktadır. Bununla birlikte Y-90 uygulama sonrası pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografiden (BT) veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/BT'den elde edilen sintigrafik görüntüleme dayanan dozimetri işlemleri de mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Y-90 dozimeri, Y-90 mikroküre dozimetrisi, Y-90 mikroembolizasyon tedavi dozimetrisi

Abstract

The need for dosimetric calculations has arisen to enhance the therapeutic efficacy of Yttrium-90 (Y-90) microsphere therapy, determine tumor absorbed dose threshold values, and accurately identify lung tolerance dose thresholds and liver toxicity thresholds. In microsphere therapies, there are three different dosimetry approaches: standard dosimetry, multicompartman dosimetry, and voxel-based dosimetry. Dosimetric procedures are generally performed using Technetium-99m macroaggregated albumin. However, dosimetry based on scintigraphic images obtained from positron emission tomography/computed tomography (CT) or single photon emission computerized tomography/CT after Y-90 administration is also feasible.

Keywords: Y-90 dosimetry, Y-90 microsphere dosimetry, Y-90 radioembolization treatment dosimetry

Giriş

Dozimetrik hesaplamalarda bir standart bulunmadığından, yakın zamana kadar hesaplamalarda farklı görüntüleme yöntemleri [tedavi öncesi tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), tedavi sonrası SPECT veya pozitron emisyon tomografi (PET)] gibi farklı görüntüleme parametreleri kullanılmaktadır. Bu nedenle, tedavi yanıtının değerlendirilmesi için retrospektif olarak yapılan çalışmalarda bazı sorunlar

yaşanmaktadır. Mikroküre tedavilerinde kişiye özel dozimetrik hesaplama yapmanın tedavi başarısını artırdığı çok merkezli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (1,2). Tedavi etkinliğinin artırılması, tümör absorbe doz eşik değerleri, akciğer tolere doz eşik değeri ve karaciğer toksite eşik değerlerinin doğru saptanabilmesi için standart dozimetrik hesaplama gereksinimi doğmuştur. Dozimetrik hesaplamalar kantitatif yöntemler ile yapıldığı için hasta görüntülemeleri dozimetri için belirlenmiş

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Bilal Kovan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: bkovan@istanbul.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0342-6536

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2025 Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2025 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 18.03.2025

Cite this article as/Atf: Kovan B, Medyenoğlu M, Demir M, et al. Y-90 microsphere radioembolization dosimetry. Nucl Med Semin. 2025;11:39-47



Copyright© 2025 Yazar. Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makededir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Nuclear Medicine Society.
This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

optimum parametreler kullanılarak yapılmalıdır. Bu amaçla birçok araştırma yapılmış ve bu araştırmalar ışığında elde edilen verilerin taranıp standart bir prosedür oluşturulması gerekmektedir (3,4,5,6).

İlk olarak Amerikan Tıp Fizikçileri Birliği (*American Association of Physicists in Medicine*) 2011 yılında Yitrium-90 (Y-90) mikroküre tedavi dozimetrisi için görüntüleme ve kalite kontrol kılavuzunu yayınlamıştır (7). Daha sonra Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) tarafından 2011 ve 2022 yıllarında Y-90 mikroküre tedavi kılavuzu ve 2021 yılında Y-90 mikroküredozimetri kılavuzu yayınlanmıştır (8,9,10).

Amaç

Bu kılavuz ile ülkemizde de yaygın olarak uygulanan Y-90 mikroküre tedavi dozimetri parametrelerinin uluslararası standartlara uygun olarak sunulması amaçlanmıştır.

Genel Bilgiler

Y-90 mikroküre tedavisinde genel kabul uygulanan farmasötüğün karaciğerde embolize olması, karaciğerden kaçak varsa kaçan küreciklerin akciğerde tutulması ve orada kalmasıdır. Bu konu ile yapılan kısıtlı çalışmalarda da bu tezi doğrulayacak yönde sonuçlar ortaya koymuştur (11,12). Ayrıca Y-90 mikroküre uygulamasından 12 saat sonra yapılan idrar ölçümlerinde reçine için %0,066, cam küre için ise %0,0025 oranında aktivite tespit edilmiştir (13). 2020 yılında yayınlanan çalışmaya göre Y-90 mikroküre tedavi sonrası 48. saatte idrar yoluyla aktivite atılımının cam küre için %0,01 ve reçine için %0,1 olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak kaçak olan aktivite diğer organlar ve kemik iliği için sorun teşkil edecek düzeyde değildir.

Bu nedenle diğer organlar ve kemik iliği için dozimetrik hesaplama yapılmasına gerek yoktur.

Hastaya uygulanan mikrokürelerin biyolojik olarak atılmadığı, sadece fiziksel yarılanma ile azalımı gerçekleştiği bilinmektedir. Bu nedenle dozimetrik hesaplama için hastalara uygulama sonrası tek görüntülemenin yeterli olacağı yönünde görüş birliği vardır.

Mikroküre tedavilerinde standart dozimetri (SD), multikompartman dozimetri (MKD) ve voksel tabanlı dozimetri (VTD) olmak üzere üç farklı yaklaşım bulunmaktadır. Doğru bir dozimetrik hesaplamının yapılabilmesi için tüm alanların (total karaciğer, tümör, sağlıklı doku, nekroz, perfüze alan, perfüze tümör ve perfüze sağlıklı doku) tanımı ve ayrımı düzgün yapılmalıdır. Alanların belirlenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) ve Nükleer Tıp görüntüleri kullanılabilir.

Y-90 Mikroküre Uygulanan Partiküllerin ve Radyonüklitlerin Fiziksel Özellikleri

Y-90 mikroküre uygulamalarında; planlamada bir ve tedavide iki olmak üzere üç farklı partikül kullanılmaktadır. Tedavi planlamada ve tedavide kullanılan partiküllerin özellikleri Tablo 1'de verildi. Y-90, fiziksel yarılanma ömrü $T_{1/2}=64,042 (\pm 0,031)$ saat olan bir beta (β^-) yayıcıdır. Maksimum β^- enerjisi 2280 kilo elektron volt (keV) ve ortalama β^- enerjisi 933,7 keV'dir. Dokuda enerjisinin %90'ı 4,9 mm'de, tamamı ise 11 mm içinde emilmektedir.

Tedavi Öncesi Simülasyon

Teknesyum-99m Makro Agregat Albümin Kullanarak Y-90 Mikroküre Dağılımının Tahmininin Avantaj ve Dezavantajları

Makro agregat albümin (MAA) ile mikroküreler şekil, boyut ve sayı olarak farklılık gösterse de tedavi simülasyonu

Tablo 1. Tedavi planlamada ve tedavide kullanılan partiküllerin özellikleri (10)

	Tc-99m MAA	Reçine küreler	Cam küreler
Ticari adı		SIR-Spheres®	TheraSphere®
Çap (µm)	31,2 (10-100) küresel değil	32,5±2,5 (20-60)	25±5 (20-30)
Yoğunluk (g/mL)		1,6	3,6
Vial aktivitesi (GBq)		2,5-10	3-20
Küre başına aktivite (Bq)		42-166	2500
Kürecik sayısı		44 (±2,6) milyon	0,75-5 milyon
Malzeme	Human albümin	Reçine	Cam

Tc-99m: Teknesyum-99m, MAA: Magroagregat albümin

ve tedavi öncesi doz hesaplaması Teknesyum-99m (Tc-99m) ile bağlı MAA (Tc-99m-MAA) ile yapılmaktadır. Y-90 radyonüklidi pür β^- yayıcı olduğu için gama kamera ile görüntülenmesinde sorunlar bulunmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda Tc-99m-MAA ve mikroküre dağılımları arasında farklılık olduğu gösterilmiştir (14,15,16). Kao ve ark.'nın (17) Y-90 PET görüntüleri ile yaptığı karşılaştırma çalışmasında MAA dağılımının yol gösterici olabileceği gösterilmiştir. Aynı çalışmada Tc-99m-MAA ve Y-90 mikroküre arasında ortalama \sim %6, maksimum ise \sim %20 farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Farklı çalışmalarda da farklı oranlarda sapmalar olduğu rapor edilmiştir (18,19,20). MAA uygulaması ile tedavi dağılımındaki farklılıklar, uygulanan maddeler arasındaki farklılıklara ve uygulayıcıya bağlıdır. Farklılıkların ana nedenleri:

- Simülasyon ve tedavide uygulanan partiküllerin boyut ve şekillerinin farklı olması,
- Uygulanan partiküllerin sayısında ve dansitesindeki farklılıklar,
- MAA'nın bağlanması ve bağlandıktan sonraki kararlılığındaki belirsizlik,
- Kateterin simülasyon ve tedavi esnasındaki konumlandırılma farklılıkları,
- Kullanılan kateterlerin farklı olması,
- Enjeksiyon hızlarının farklı olması,
- Uygulamanın süresine bağlı olarak vasküler sistemdeki spazmların olması,
- Simülasyon uygulamasında vasküler sistemin hasar görmesi,
- Simülasyon uygulaması ve tedavi uygulaması arasındaki zamanın uzamasına bağlı olarak karaciğer anatomisinin değişmesi,
- 2 cm'den küçük lezyonlarda kısmi hacim etkisi,
- Hasta solunumuna bağlı olarak karaciğer hareketi.

Yukarıda yazılı konulara dikkat edip Tc-99m-MAA uygulaması yapılması durumunda tedaviye yakın dozimetri hesaplaması yapılabilmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalarda Tc-99m-MAA uygulamaları ile Y-90 mikroküre tedavilerindeki doz dağılımları arasındaki farklılıkların ihmal edilebilir düzeyde olduğu saptanmıştır (1,21,22,23).

Tc-99m-MAA Görüntü Alma ve Zamanlama

Tc-99m-MAA uygulamasından hemen sonra akciğer ve gastrointestinal kaçak kontrolü için tüm vücut tarama (TVS) yapılması önerilmektedir (9). TVS sonrası dozimetrik

hesaplama, akciğer kaçağı hesaplama ve gastrointestinal kaçak kontrolü için akciğer, karaciğer ve mide görüntü alanı içerisine girecek pozisyonda SPECT/BT tarama yapılması önerilmektedir (9).

Tüm Vücut Tarama

Tc-99m-MAA uygulamasından sonra 1 saat içerisinde TVS yapılmalıdır. Tc-99m-MAA'nın serbestleşme olasılığı bulunduğu, serbestleşme kontrolü için tiroit bezi ile mesane görüntü alanı içinde olmalıdır. TVS'de 256x256 veya 128x128 matris boyutu, 140 keV (\pm %10) enerji penceresi ve 13 cm/dk tarama hızı parametreleri kullanılır.

SPECT veya SPECT/BT Görüntüleme

Tüm vücut görüntüleme sonrası SPECT/BT taraması yapılmalıdır. Fotonların dokular tarafından atenüsyona uğratılmasına bağlı olarak sayımlarda azalma olmakta, bu da akciğer kaçak oranının ve dozimetrik hesaplamaların yanlış hesaplanmasına neden olmaktadır. SPECT/BT tarama ile BT tabanlı atenüsyon düzeltmesi yapılabilmektedir. SPECT/BT bulunmayan klinikler hastanın yakın zamanda çekilmiş BT görüntüsü ile atenüsyon düzeltme işlemini yapabilirler. Atenüsyon sorunu dışında fotonların içerisinden geçtiği dokular ile etkileşmesi sonucu oluşan saçılımlar da dozimetrik hesaplamayı olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle, SPECT görüntüleme mutlaka saçılım düzeltme işlemi de yapılmalıdır. Yapılan çalışmada; saçılım düzeltmesi yapılmayan hesaplamalarda tümör dışı dokunun absorbe ettiği dozun %40'a kadar yüksek hesaplanabildiği gösterilmiştir (24). Bir standart oluşturmak ve doğru dozimetrik hesaplama yapabilmek için SPECT taramada:

- Hasta görüntüleri kolları yukarı kaldırılmış pozisyonda alınmalıdır.
- Düşük enerji yüksek rezolüsyonlu (*low energy high resolution*) veya düşük enerji ultra yüksek rezolüsyonlu (*low energy ultra high resolution*) kolimatör kullanılmalıdır.
- En az 128x128 matris seçilmelidir.
- Ana enerji piki 140 keV (%15) ve saçılım düzeltme için 124,8 keV (%7,5) saçılım piki.
- Vücut kontur seçeneği (body counter on) tanımlanmalıdır.
- Projeksiyon başına en az 15 sn görüntüleme yapılmalıdır.

BT görüntüleme için, hasta kollarını yukarı kaldıracıyorsa 110-120 kilo volt (kV) ve hasta kollarını yukarı kaldıramıyorsa 120-130 kV tarama değerleri kullanılmalıdır.

Y-90 Mikroküre Tedavi Sonrası Görüntüleme

Tedavi sonrası görüntüleme, simülasyon ve tedavi arasındaki herhangi bir uyumsuzluğu belirlemek için klinik olarak faydalı olması yanında tedavi uygulamasında oluşan komplikasyonların da saptanmasını sağlamaktadır. Y-90 radyonüklidi pür β^- yayıcısı olduğu için SPECT ile görüntüleme Bremsstrahlung ışınları kullanılır. Dozimetrik hesaplama için Bremsstrahlung ışınları ile SPECT görüntüleme sorunlar vardır. Y-90-PET görüntülemenin Y-90-SPECT görüntülemeye göre daha iyi kantitatif sonuç verdiği birçok çalışmada bildirilmiştir (25,26). Tedavi sonrası mümkünse PET/BT ile görüntüleme yapılması, PET/BT görüntüleme imkanı olmayan kliniklerde ise SPECT/BT ile görüntüleme yapılması önerilmektedir.

Y-90-PET/BT Görüntüleme

Y-90 pozitron salınımı çok düşük olsa da (1/32.000.000) pozitron salınımı yapmaktadır. Akciğer kaçacağı olmayan hastalarda sadece karaciğerin görüntülenmesi yeterli olacaktır. Akciğer kaçacağı olan hastalarda ise, akciğer ve karaciğer görüntülenmesinin yapılması gerekmektedir. Yatak başına minimum 15 dk görüntü alınmalı ve matris 128x128 olmalıdır.

Akciğer Kaçak Oranı (*Lungs Shunt Fraction - LSF*)

Akciğer kaçığı mikroküre tedavilerinin önemli sorunlarından biridir. LSF'nin doğru hesaplanması, hastaya uygulanan dozu doğrudan etkilemesinin yanı sıra akciğer tarafından emilen radyasyon dozunun hesaplanmasına da etki etmektedir. Akciğer toksisitesi ile yapılan ilk çalışmalarda seksenden fazla reçine mikroküre tedavisi uygulanan hastalardan beş tanesinde tedaviden sonraki süreçte pnömoni geliştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada LSF, düzlemsel görüntülerden hesaplanmıştır (27,28). Daha sonra akciğer radyasyon doz limiti tek tedavide 30 Gray (Gy) ve çoklu tedavilerde 50 Gy olarak belirlenmiştir.

Reçine mikrokürede; %10 < LSF < %15 ise %20 doz azaltılması %15 < LSF < %20 ise %40 doz azaltılması önerilmiştir.

Cam mikrokürede radyasyon doz limiti tek tedavide 30 Gy ve çoklu tedavilerde 50 Gy olarak kabul edilmiştir.

LSF hesaplamalarında doku yoğunluklarına bağlı atenüasyon etkisi göz önünde bulundurulunca, düzlemsel görüntüleme yöntemiyle hesaplamalarda hatalar olabilmektedir. Akciğer doku yoğunluğu $\sim 0,3 \text{ gr/cm}^3$, karaciğer doku yoğunluğu $\sim 1,05 \text{ gr/cm}^3$ olduğu bilinmektedir. Akciğerdeki radyonüklitten yayılan fotonlar dedektöre ulaşana kadar karaciğerdeki radyonüklitten yayılan fotonlara göre daha az azalımamaktadır. Bu da düzlemsel görüntülerden hesaplanan LSF değerlerinin olduğundan daha yüksek hesaplanmasına neden olmaktadır (29). Bu nedenle, LSF hesaplamada atenüasyon düzeltmesi yapılmış SPECT/BT ve PET/BT görüntülerinden hesaplanması önerilmektedir.

EANM dozimetri kılavuzu düzlemsel görüntülerden LSF ön değerlendirmesi yaptıktan sonra Şekil 1'de verilen yönergenin uygulanmasını tavsiye etmektedir.

Düzlemsel Görüntü ile LSF Hesaplama

Düzlemsel anterior ve posterior görüntülerden akciğer ve karaciğer alanları çizilerek sayımlar saptanır. Alan çiziminde karaciğer aktivitesinin akciğer alanına dahil edilmemesine dikkat edilmelidir. Elde edilen sayım değerleri Formül 1 kullanılarak akciğer ve karaciğerin geometrik ortalamaları (N_{organ}) hesaplanır.

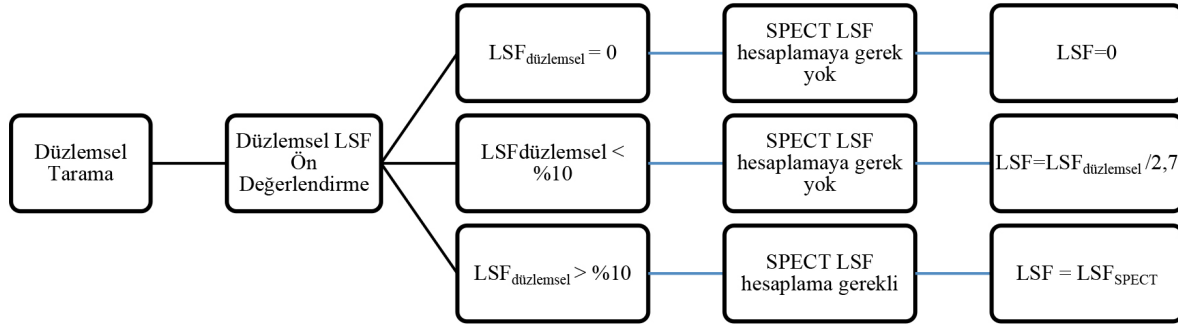
$$N_{organ} = \sqrt{N_{organ \text{ ant.}} \times N_{organ \text{ post.}}} \quad (1)$$

Elde edilen geometrik ortalamalar Formül 2 kullanılarak $LSF_{düzlemsel}$ hesaplanır.

$$LSF_{düzlemsel} = \frac{N_{akciğer}}{N_{karaciğer} + N_{akciğer}} \quad (2)$$

SPECT/BT Görüntü ile LSF Hesaplama

Atenüasyon düzeltmesi yapılmış SPECT ve BT görüntüleri uygun biçimde füzyon edilmelidir. BT görüntüsünden akciğer ve karaciğer alanları 3 boyutlu olarak çizilerek akciğer ve karaciğerin sayımları saptanır. Alan çizimlerinde karaciğer aktivitesinin akciğer alanına girmemesine dikkat edilmelidir. SPECT çekimleri 8-10 dk sürerken BT çekimi ise 6-8 sn sürmektedir. Akciğer hareketine bağlı olarak görüntülerde karaciğer aktivitesi, karaciğer alanı dışında da olabilmektedir. Bu da LSF'nin olduğundan daha fazla hesaplanmasına neden olmaktadır.



Şekil 1. LSF uygulama şeması

LSF: Akciğer kaçak oranı (*lungs shunt fraction*), SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

Akciğer alanı çizilirken karaciğerin üst kısmından yaklaşık 2 cm yukarıdan kesilmesi önerilmektedir. Çizimler sonucu elde edilen organ sayımları Formül 3 kullanılarak LSF_{SPECT} hesaplanır.

$$LSF_{SPECT} = \frac{N_{akciğer}}{N_{karaciğer} + N_{akciğer}} \quad (3)$$

Dozimetrik Hesaplama

Dozimetrik hesaplamada birim kütlede absorbe ettiği radyasyon dozu hesaplanır. Y-90 mikroküre tedavilerinde biyolojik atılım olmadığı varsayılmakta ve $1,495 \times 10^{-13}$ Gy kg/(Bq.s) doz faktörünün fiziksel yarı ömrü olan 64.053 saat ile çarpımının ln'ye (2) bölünmesiyle elde edilen sabit değer 49,75 kg x Gy/GBq hesaplanmaktadır. Reçine mikroküre prospektüsünde 49,67 kg x Gy/GBq, cam mikroküre prospektüsünde ise 50 kg x Gy/GBq olarak verilmiştir. Aradaki fark firmaların karaciğer yoğunluğunu farklı olarak kabul etmelerine bağlıdır ve aralarındaki fark ihmal edilebilecek kadar küçüktür (29). Dozimetrik hesaplamaların doğru yapılabilmesi için alanların düzgün biçimde belirlenmesi gerekmektedir. Alanların belirlenmesinde Tc-99m-MAA ile SPECT/BT ve Y-90-PET/BT görüntülerinin yeterli olmadığı durumlarda hastanın farklı anatomik ve fizyolojik görüntülerinden yararlanılabilmektedir. Tümör ve nekroz alanların belirlenmesinde PET/BT ve MR görüntüleri kullanılabilir. Özellikle tümör ve nekroz alanların belirlenmesinde kullanılan görüntülerin işlem tarihine yakın zamanda çekilmiş olması gerekmektedir. Kullanılacak görüntülerin görüntüleme tarihleri arasındaki sürenin uzun olması durumunda karaciğer ve tümör boyutlarında değişimler

olabilmekte ve bu değişimler füzyon işlemi ve alanların belirlenmesinde sorun oluşturacağı için dozimetrik hesaplamalarda hatalara neden olabilir. Görüntülerin füzyonu esnasında akciğerin hareketine bağlı olarak özellikle karaciğerin üst bölgelerinde sorunlar olabilmektedir. SPECT görüntüsü BT görüntüsünün dışına taşabilmektedir. Bu durumda perfüze alan belirlenirken SPECT aktivitesi karaciğerin dışına taşmış olsa bile dahil edilmelidir.

Akciğer Dozimetrisi

Akciğer absorbe doz hesaplamasında akciğer 1 kg olarak kabul edilmektedir. Bu durum özellikle küçük akciğere sahip kişilerde sorun yaratabilmekte ve pnömone riskini doğurmaktadır. Bu nedenle, akciğer absorbe doz hesaplamasında akciğerin gerçek kütlesi kullanılmalıdır. Akciğerin kütlesi BT görüntüsünden faydalanılarak hesaplanmalıdır.

Akciğere kaçak olan aktivite, hesaplanan LSF ve hastaya uygulanan total aktivite Formül 4 kullanılarak saptanır. Burada LSF yukarıda verilen yönerge doğrultusunda hesaplanmalıdır.

$$A_{akciğer} = A_{total} \times LSF \quad (4)$$

Akciğer kaçak olan aktivite Formül 5'te kullanılarak akciğerin absorbe ettiği radyasyon dozu saptanır.

$$D_{akciğer} = 49,75 \frac{A_{akciğer}}{m_{akciğer}} \quad (5)$$

Akciğerin kütlesi hesaplanırsa 1 kg yerine akciğerin hesaplanan kütlesi yazılarak hesaplama yapılabilir.

Karaciğer Dozimetrisi

Karaciğer dozimetrisinde üç farklı hesaplama yöntemi bulunmaktadır. Bunlar;

- Vücut yüzey alanı (*body surface area* - BSA)
- Tıbbi dahili radyasyon dozimetrisi (*medical internal radiation dosimetry* - MIRD)
- Monte Carlo simülasyonu

Başlangıçta reçine Y-90-mikroküre tedavileri için kullanılan BSA yönteminde faydalanılan karaciğer değerleri, sağlıklı popülasyondan elde edilen verilerdi. Uygulanacak aktivite hesaplamalarında hastanın gerçek karaciğer ve tümör hacimlerine göre kişiselleştirilememesi büyük dezavantajdır (30). Yapılan çok merkezli çalışmalarda absorbe edilen doz-tedavi yanıt arasında uyumsuzluklar vardır. Bu verilere dayanarak ortak görüş olarak; MIRD dozimetri yönteminde multi kompartman dozimetri (mümkünse voksel tabanlı dozimetri) kullanılması önerilmiştir (31).

Tıbbi Dahili Radyasyon Dozimetrisi Yöntemi

MIRD hesaplama yönteminde üç farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar;

- Standart dozimetri (SD)
- Multi kompartman dozimetri
- Voksel tabanlı dozimetri

SD yöntemi, aktivitenin karaciğer içerisinde homojen olarak dağıldığını varsayarak hesaplama yapmaktadır. SD yöntemi ile akciğerin, toplam karaciğerin ve perfüze karaciğer dokusunun absorbe ettiği radyasyon dozları hesaplanabilmektedir.

Hastaya uygulanan aktivite karaciğer içerisinde heterojen biçimde dağılım göstermektedir. Aktivite dağılımına bağlı olarak tümör ve sağlıklı doku gibi farklı bölgelerin absorbe ettiği dozlar farklılık göstermektedir. MKD yöntemi aktivitenin heterojen dağılımına göre tümörlerin ve sağlıklı dokunun absorbe ettiği radyasyon dozlarının ayrı ayrı hesaplanmasına olanak sağlamaktadır. MKD yönteminde ise, kompartmanlar (tümörler ve sağlıklı parankim) içerisindeki aktivitenin homojen dağıldığı varsayılarak hesaplama yapılır.

VTD'de ise karaciğer içerisindeki aktivitenin dağılımına bağlı olarak dokuların absorbe ettiği dozlar

hesaplanabilmektedir. Günümüzde kabul gören ve tavsiye edilen dozimetrik hesaplama yöntemidir.

Her üç yöntemde de kullanılacak karaciğer net aktivitesi ve karaciğer absorbe dozu Formül 6 ve Formül 7 kullanılarak hesaplanır.

$$A_{\text{karaciğer net}} = A_{\text{toplam}} \times (1 - \text{LSF}) \quad (6)$$

$$D_{\text{tüm karaciğer}} = 49,75 \times \frac{A_{\text{karaciğer net}}}{m_{\text{karaciğer net}}} \quad (7)$$

Özellikle MKD ve VTD hesaplamalarda kullanılmak üzere kalibrasyon faktörü (KF) saptanması gerekmektedir. Sistemik tedavi dozimetri yönteminde standart aktivite ile cihazın KF tespiti yapılır ve saptanan KF'yi tüm hesaplamalarda kullanılırken, mikroküre tedavilerinde ise her işlem için o işleme özel KF tespiti yapılır. KF, hesaplama yapılacak SPECT veya PET görüntülerinden elde edilir. Hastanın akciğer ve karaciğer alanları üç boyutlu çizilerek toplam sayım (N_{toplam}) saptanır. Elde edilen sayımlar Formül 8 ve Formül 9 kullanılarak KF saptanır.

$$N_{\text{toplam}} = N_{\text{akciğer}} + N_{\text{karaciğer}} \quad (8)$$

$$\text{KF} = \frac{A_{\text{toplam}}}{N_{\text{toplam}}} \quad (9)$$

Her üç dozimetrik hesaplama formülleri aşağıda anlatılmaktadır.

Standart Dozimetri

Standart dozimetrik hesaplamada hastanın karaciğerine uygulanan net aktivite ($A_{\text{karaciğer net}}$), aktivitenin karaciğerdeki perfüze kütlesi ($m_{\text{perfüze}}$) ve karaciğerin toplam kütlelerinin ($m_{\text{karaciğer}}$) bilinmesi yeterlidir. Perfüze alan çizilerek elde edilen sayım değerleri Formül 10 kullanılarak perfüze alandaki aktivite saptanır.

$$A_{\text{perfüze}} = \text{KF} \times N_{\text{perfüze}} \quad (10)$$

Aktivitesi saptanan perfüze alanın absorbe ettiği radyasyon dozu Formül 11 veya Formül 12 kullanılarak hesaplanır.

$$D_{\text{perfüze}} = 49,75 \times \frac{A_{\text{perfüze}}}{m_{\text{perfüze}}} \quad (11)$$

Veya;

$$D_{\text{perfüze}} = 49,75 \times \frac{A_{\text{karaciğer net}}}{m_{\text{perfüze}}} \quad (12)$$

Multi Kompartman Dozimetri

MKD hesaplaması için ilgili alanların üç boyutlu çizimi yapılarak ilgi alanlarının kütlesi ve sayım değerleri (N_{VOI}) saptanır. Elde edilen sayımların aktiviteleri (A_{VOI}) hesaplanır. Tümör alanları saptanırken nekroz dokunun tümör alanına dahil edilmemesine özen gösterilmelidir. Gerekli durumlarda kontrastlı BT, PET ve MR görüntüleri kullanılmalıdır. İlgili alanlar çizilerek elde edilen sayım değerleri Formül 13'te kullanılarak ilgili alandaki aktivite saptanır.

$$A_{\text{VOI}} = KF \times N_{\text{VOI}} \quad (13)$$

Aktivitesi saptanan bölgenin absorbe ettiği radyasyon dozu Formül 14 kullanılarak hesaplanır.

$$D_{\text{VOI}} = 49,75 \times \frac{A_{\text{VOI}}}{M_{\text{VOI}}} \quad (14)$$

Tümör ve tümör dışı dokuların absorbe ettiği radyasyon dozları da Formül 15 ve Formül 16 kullanılarak hesaplanır.

$$D_{\text{tümör}} = 49,75 \times \frac{KF \times N_{\text{tümör}}}{m_{\text{tümör}}} \quad (15)$$

$$D_{\text{tümör dışı doku}} = 49,75 \times \frac{KF \times N_{\text{tümör dışı doku}}}{m_{\text{tümör dışı doku}}} \quad (16)$$

Voksel Tabanlı Dozimetri

VTD, üç boyutlu görüntüde dokuların voksel başına absorbe ettiği radyasyon dozunun hesaplanmasını yapmasıdır. VTD eksternal ışın (*eksternal beam*) radyoterapide uzun yıllardır kullanılmakta ve üstünlüğü bilinmektedir. Nükleer Tıp'ta ise ortalama doz yaklaşımına göre daha üstün olduğu kabul edilmekle beraber hala bazı sorunlarının olduğu bilinmektedir. Bu belirsizliklerin en temel nedenleri sayım istatistiği ve yeniden yapılandırma sonucu oluşan gürültü ve kısmi hacim etkisidir (*partial volume effect*).

Nükleer Tıp görüntüleme sistemlerinin maksimum yarıda tam genişlik yeteri kadar küçük olmadığı için VTD hesaplamalarında yerel biriktirme yöntemi (*local deposition method* - LDM) kullanılmaktadır. LDM'de

voksel içindeki aktivitenin enerjisi voksel içindeki doku tarafından absorbe ediliyor olarak kabul edilmektedir ve hesaplamada $S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})}$ kullanılır.

$$D_{\text{voksel}} = \tilde{A} \times S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})}$$

Voksel kütesinin hacminin hesaplamasında doku yoğunluğu $\rho=1,05 \text{ g / cm}^3$ olarak kabul edilir (32). 4,42 mm boyuta sahip voksel hacmi için $S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})} = 1,65 \text{ Gy / (GBq s verileri Formül 17 kullanılarak } S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})} \text{ değeri hesaplanır;}$

$$S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})} = 1,65 \times \frac{4,42^3}{d^3} \quad (17)$$

Formül 18 kullanılarak vokseldeki sayım yardımıyla vokseldeki aktivite hesaplanır.

$$A_{\text{voksel}} = KF \times N_{\text{voksel}} \quad (18)$$

Kümülatif aktivitenin saptanmasında küreciklerin doku içerisinde hapsediği ve sadece fiziksel olarak azaldığı varsayılır. Bu da kümülatif aktivitenin hesaplanmasını basitleştirir. Voksel içerisindeki aktivite Formül 19'da yerine konularak kümülatif aktivite hesaplanır.

$$\tilde{A} = 1/\ln_2 \times T_{\text{fiziksel}} \times A_{\text{voksel}} \quad (19)$$

VTD yapmak için geliştirilmiş hesaplama programları bulunmaktadır. Bu programlar zaman ve kolaylık avantajı sağlamaktadır. Program olmadan da SPECT veya PET görüntüsünden VTD yöntemi ile doz hesaplaması yapılabilmektedir. Hesaplama yapılacak görüntünün bilgileri Formül 20 ve Formül 21 kullanılarak VTD yapılabilir.

$$D_{\text{voksel}} = Q \times N_{\text{voksel}} \quad (20)$$

$$Q = 1,443 \times 64,053 \times 3600 \times KF \times S_{(\text{voksel} \leftarrow \text{voksel})} \quad (21)$$

Y-90 mikroküre tedavilerinde dozimetrik hesaplamalar için SD, MKD ve voksel dozimetri olmak üzere üç farklı yaklaşım bulunmaktadır. Doğru bir dozimetrik hesaplamının yapılabilmesi için tüm alanların (total karaciğer, tümör, sağlıklı doku, nekroz, perfüze alan, perfüze tümör ve perfüze sağlıklı doku) tanımı ve ayrımı düzgün yapılmalıdır. Alanların belirlenmesinde BT, MR ve Nükleer Tıp görüntüleri kullanılabilir.

Sonuç

Y-90 mikroküre radyoembolizasyonu, karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılan etkili bir tedavidir ve yaygın olarak uygulanmaktadır. Dozimetri, tedavi etkinliğini artırmak ve komplikasyon riskini en aza indirmek için kritik bir rol oynar. Tedavi planlamasında; tümör boyutu, lokalizasyonu, karaciğer rezervi ve tümör/normal doku dağılımı gibi faktörler dikkate alınarak hasta spesifik bir yaklaşım benimsenir. Bu kılavuz, kullanılan mikroküre türleri (cam ve reçine bazlı), doz hesaplama yöntemleri ve görüntüleme tekniklerini (SPECT/BT, PET/BT) detaylı bir şekilde ele almaktadır. Klinik uygulamalarda standardizasyon sağlamak, radyoembolizasyon tedavisinin global anlamda daha yaygın ve başarılı bir şekilde uygulanmasına katkıda bulunacaktır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:17-29.
- Lam M, Garin E, Maccauro M, et al. A global evaluation of advanced dosimetry in transarterial radioembolization of hepatocellular carcinoma with Yttrium-90: the TARGET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;49:3340-3352.
- Chiesa C, Mira M, Bhoori S, et al. Radioembolization of hepatocarcinoma with 90 Y glass microspheres: treatment optimization using the dose-toxicity relationship. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:3018-3032.
- d'Abadie P, Hesse M, Jamar F, Lhommel R, Walrand S. 90Y TOF-PET based EUD reunifies patient survival prediction in resin and glass microspheres radioembolization of HCC tumours. *Phys Med Biol.* 2018;63:245010.
- Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular carcinoma tumor dose response after 90y-radioembolization with glass microspheres using 90Y-SPECT/CT-based voxel dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol.* 2018;102:451-461.
- Dewaraja YK, Devasia T, Kaza RK, et al. Prediction of tumor control in 90Y radioembolization by logit models with PET/CT-based dose metrics. *J Nucl Med* 2020;61:104-111.
- Dezarn WA, Cessna JT, DeWerd LA, et al. Recommendations of the American Association of Physicists in Medicine on dosimetry, imaging, and quality assurance procedures for 90Y microsphere brachytherapy in the treatment of hepatic malignancies. *Med Phys.* 2021;38:4824-4845.
- Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F. Therapy, Oncology and Dosimetry Committees. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393-1406.
- Weber M, Lam M, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:1682-1699.
- Chiesa C, Sjogreen-Gleisner K, Walrand S, et al. EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99m Tc-MAA pre-and 90 Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90 Y microspheres. *EJNMMI Phys.* 2021;8:1-44.
- Hemmingsson J, Högberg J, Mölne J, et al. Autoradiography and biopsy measurements of a resected hepatocellular carcinoma treated with 90 yttrium radioembolization demonstrate large absorbed dose heterogeneities. *Adv Radiat Oncol.* 2018;3:439-446.
- Kennedy AS, Nutting C, Coldwell D, Gaiser J, Drachenberg C. Pathologic response and microdosimetry of 90Y microspheres in man: Review of four explanted whole livers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 20024;60:439-446.
- Lambert B, Sturm E, Mertens J, et al. Intra-arterial treatment with 90 Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:2117-2124.
- Wright C, Binzel K, Zhang J, Wuthrick E, Tung CH, Knopp M. Clinical impact of quantitative post-radioembolization 90Y PET/CT using next-generation digital photon counting PET detectors. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2016;11.
- Jiang M, Fischman A, Nowakowski FS. Segmental perfusion differences on paired Tc-99m macroaggregated albumin (MAA) hepatic perfusion imaging and Yttrium-90 (Y-90) Bremsstrahlung imaging studies in SIR-sphere radioembolization: associations with angiography. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2012;03:122.
- Wundergem M, Smits M L, Elscho, M, et al. 99mTc-macroaggregated albumin poorly predicts the intrahepatic distribution of 90Y resin microspheres in hepatic radioembolization. *J Nucl Med.* 2013;54:1294-1301.
- Kao YH, Steinberg JD, Tay YS, et al. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT-part 2: dose-response and tumor predictive dosimetry for resin microspheres. *EJNMMI Res.* 2013;3:1-12.
- Gnesin S, Canetti L, Adib S, et al. Partition model-based 99mTc-MAA SPECT/CT predictive dosimetry compared with 90Y TOF PET/CT posttreatment dosimetry in radioembolization of hepatocellular carcinoma: a quantitative agreement comparison. *J Nucl Med.* 2016;57:1672-1678.
- Haste P, Tann M, Persohn S, et al. Correlation of technetium-

- 99m macroaggregated albumin and yttrium-90 glass microsphere biodistribution in hepatocellular carcinoma: a retrospective review of pretreatment single photon emission CT and posttreatment positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:722-730.
20. Thomas MA, Mahvash A, Abdelsalam M, Kaseb AO, Kappadath SC. Planning dosimetry for 90Y radioembolization with glass microspheres: evaluating the fidelity of 99mTc-MAA and partition model predictions. *Med Phys.* 2020;47:5333-5342.
 21. Chiesa C. The individualized dosimetry in the radioembolization of hepatocarcinoma with 90Y-microspheres. *Physica Medica.* 2016;32:169-170.
 22. Cremonesi M, Chiesa C, Strigari L, et al. Radioembolization of hepatic lesions from a radiobiology and dosimetric perspective. *Front Oncol.* 2014;4:210.
 23. Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C, et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1976-1988.
 24. Botta F, Ferrari M, Chiesa C, et al. Impact of missing attenuation and scatter corrections on 99mTc-MAA SPECT 3D dosimetry for liver radioembolization using the patient relative calibration methodology: A retrospective investigation on clinical images. *Med Phys.* 2018;45:1684-1698.
 25. Elschot M, Vermolen BJ, Lam GEH, de Keizer B, van den Bosch MAAJ, de Jong HVAM. Quantitative comparison of PET and bremsstrahlung SPECT for imaging the in vivo yttrium-90 microsphere distribution after liver radioembolization. *PLoS One.* 2013;8:2013.
 26. 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;36:1696-1696.
 27. Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33:919-924.
 28. Ho S, Lau WY, Leung TWT, Chan M, Johnson PJ, Li AKC. 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;24:919-924.
 29. Gill H, Hiller J. Systematic review of lung shunt fraction quantification comparing SPECT/CT and planar scintigraphy for yttrium 90 radioembolization planning. *Clinical and Translational Imaging.* 2021;9:2021.
 30. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002;8:233-240.
 31. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1570-1584.
 32. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. A report of age- and gender-related differences in the anatomical and physiological characteristics of reference individuals. ICRP Publication 89. *Ann ICRP.* 2002;32:5-265.