

58878

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı
Doç.Dr. Halil KAYA

**KÜÇÜK HÜCRELİ OLMAYAN AKCİĞER
KANSERLERİNDE ⁶⁷Ga-SİTRAT VE
^{99m}Tc-TETROFOSMİN SİNTİGRAFİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç.Dr. Halil KAYA

58818

Dr. Ersoy KEKİLLİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
DURUMUNUN KONTROLÜ

Diyarbakır-1997

ÖNSÖZ

Süre olarak az, fakat bilgi birikimi ve tecrübe olarak azımsanmayacak asistanlık dönemimde bilimselliği, kendine has uslubu ve hocalık nosyonu ile pek çok yönden yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı hocam D. Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Halil KAYA'ya teşekkür ederim.

Dahiliye rotasyonum süresince bilgilenmeme katkıları olan Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. Fikri CANORUÇ'a, ve Sayın Doç. Dr. Mehmet Emin YILMAZ'a, Patoloji rotasyonum Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Adem ARSLAN'a, Biyokimya rotasyonum süresince Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Belkis AYDINOL'a, Dahili Tıp Bilimleri Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kenan Haspolat'a ve Radyasyon Onkolojisi rotasyonum süresince Radyasyon Onkolojisi Anabilim Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Burhanettin ZİNCİROĞLU'na teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı D.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Çoşkunsel'e ve Sayın Uz. Dr. Abdurrahman Şenyiğit'e teşekkür ederim.

Nükleer Tıp ihtisasım süresince yardımlarını esirgemeyen Nükleer Tıp Anabilim Dalından Sayın Yrd. Doç. Dr. Ayten GEZİCİ'ye, Sayın Uz. Dr. Süleyman YILMAZ'a ve Sayın Uz. Dr. Azem ÇOBANER'e teşekkür ederim.

Ayrıca kendileriyle çalışmaktan büyük haz duyduğum mesai arkadaşlarıma ve Nükleer Tıp Anabilim Dalının tüm personeline tek tek teşekkür ederim.

Böyle bir vesile ile 6 yıllık temel Tıp eğitimime katkılarından dolayı her zaman şükranla andığım İstanbul Tıp Fakültesindeki değerli hocalarıma da saygılarımı sunarım.

DR. ERSOY KEKİLLİ

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2-48
MATERYAL VE METOD.....	49
BULGULAR.....	50-56
TARTIŞMA.....	57-60
ÖZET.....	61
KAYNAKLAR.....	62-66

GİRİŞ VE AMAÇ

Nükleer Tıp, son yirmi yılda gerek sintigrafik görüntüleme sistemlerinde, gerekse geliştirilen radyofarmasötikler ile hızla gelişen multidisipliner bir anabilim dalıdır. Tümör görüntülenmesinde son on yılda gerek PET imajlamada, gerek immunosintigrafik çalışmalarda ve gerekse çeşitli radyofarmasötiklerde büyük gelişmeler yaşanmış olmasına rağmen, tümör görüntüleyen spesifik bir ajan geliştirilememiştir. Son yirmi yılda radyolojik görüntüleme sistemlerinde de dev gelişmeler yaşanmıştır. Tümör birkaç mm çapta iken bile tespit edilebiliyor olmasına rağmen, Radyolojik metodlar tümörün ayırıcı tanısında, tedavinin takibinde, rekürrensin skar ve fibrosisten ayrımında, metastatik lenf nodlarını tespitinde hala yetersiz kalmaktadır. Ancak tümör görüntüleyen ajanlarla öncelikle postoperatif olgularda rekürrensin fibrosis ve skar dokusundan ayrılmasında önemli rol oynamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar göstermiştir ki Nükleer Tıp ve Radyolojik metodlar (CT, MRI vb) birlikte kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük artmakta, yalancı negatif ve yalancı pozitif sonuçlar belirgin azalmaktadır(1).

Primer akciğer kanserleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sigara içiminin yaygınlaşmasına da paralel olarak erkeklerde en sık, kadınlarda ikinci kanserden ölüm nedenidir(2). Tespit ve evrelemede temel metod CT ve MRI'dır. Nükleer Tıp metodları hiler ve mediastinal metastazların tespitinde, tedavinin planlanması ve cevabın izlenmesinde, rekürrensin erken tespiti ve skardan ayrımında ilave bilgiler sağlamaktadır. Bu amaçla rutinde kullanılan en popüler ajan ^{67}Ga -sitrat'tır. Son yıllarda myokard perfüzyon ajanları ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI tümör görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bu çalışmada primer akciğer kanserlerinin tespitinde ^{67}Ga -sitrat ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin'in duyarlılığını karşılaştırmalı olarak araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Bronkojenik karsinomlar sanayileşmiş ve sanayileşmekte olan olan ülkelerde kansere bağlı ölümlerin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. En sık olduğu yaş aralığı 40-70 arasındır. Son yıllarda erkek/kadın oranı 2:1 dir. Erkeklerde oran gittikçe düşmekte fakat kadınlarda yükselmektedir. Bunun sigara içimiyle bronkojenik karsinom arasındaki sebep sonuç ilişkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Bronkojenik karsinomlar histolojik olarak dört tipe ayrılırlar. Skuamöz hücreli, adenokarsinom, büyük hücreli indifferansiye ve küçük hücreli karsinomdur. Tedavi protokolü gözönüne alındığında ilk üç tip “küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu” olarak adlandırılır. Bazı vakalarda bu histolojik tipler kombine bulunabilir.

AKCİĞER ANATOMİSİ

Akciğerler toraks duvarı içinde ve iki adettir. Sağ akciğerin boyu karaciğer nedeniyle soldan biraz daha kısadır. Ancak sol akciğerden daha geniştir ve daha büyük volüme sahiptir. Akciğer hilusu mediastinal yüzdedir. Hilustan akciğere giren ve çıkan yapılar:

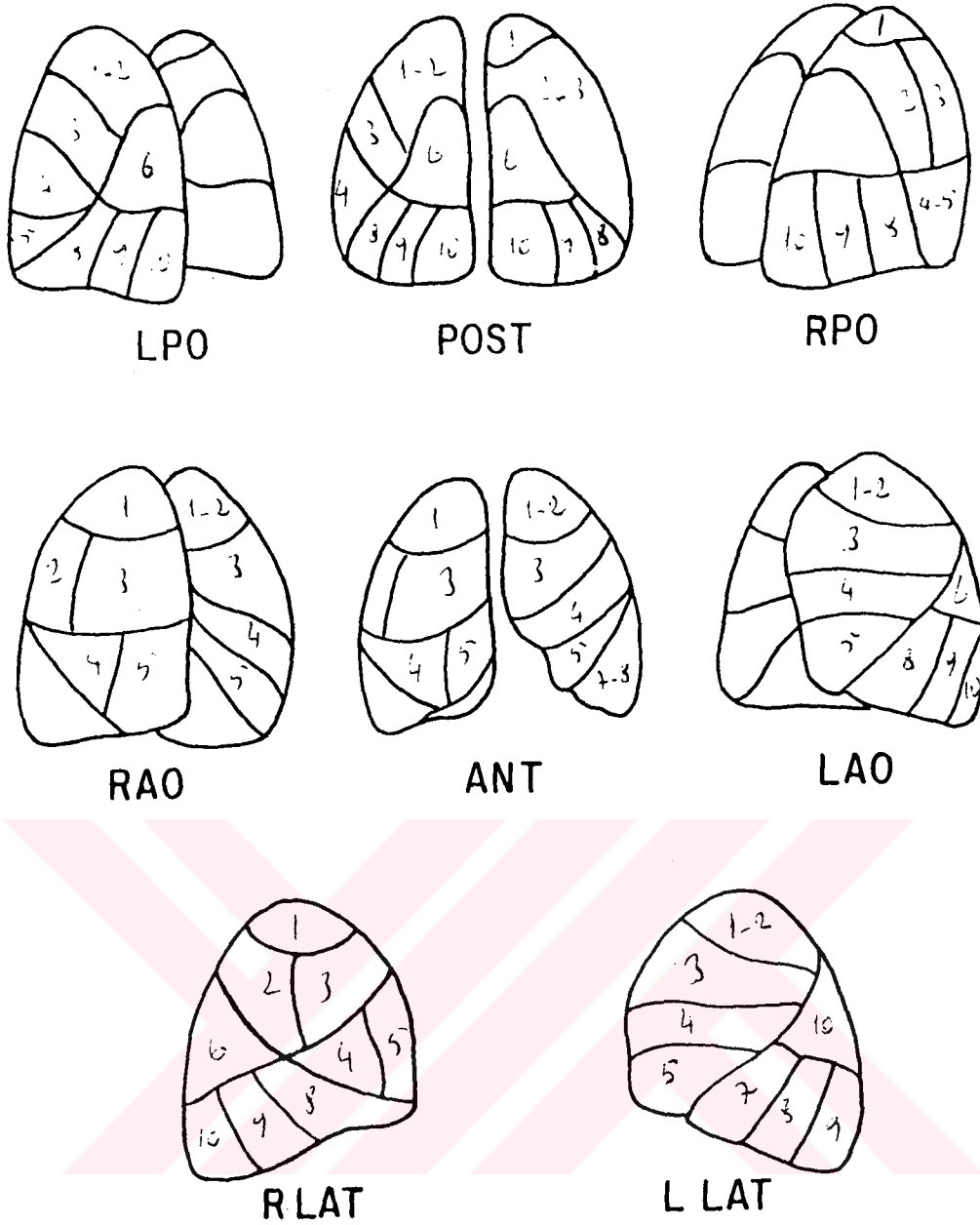
a-Ana bronkuslar

b-Pulmoner arterler

c-Pulmoner venler

d-Bronşial lenfatikler ve hiler lenf nodlarıdır.

Akciğerler visseral plevra ile kaplıdır. Visseral plevra fissürleri, akciğeri loblara ayırır. Her lob, lobar (sekonder) bronkusa drene olur, buna eşlik eden pulmoner arter ve venin lobar dallarınca kanlanır. Sağ akciğerde üç, sol akciğerde iki lob mevcuttur. Sağ akciğerde medial lobun karşılığı sol akciğerde linguladır. Akciğerlerin bronkopulmoner segmentleri fonksiyonel üniteleridir. Sağ akciğerde 10, sol akciğerde 9 segmente ayrılır. Akciğerin lob ve segmentleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Üst loblar genellikle anteriorda, alt loblarda posteriora ağırlıklıdır.



	SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER	
Süperiör Lob	1-Apikal segment 2-Posterör Segment 3-Anteriör Segment	1-Apikal segment 2-Posterör Segment 3-Anteriör Segment	Süperiör Lob
İnferiör Lob	4-Lateral Segment 5-Medial Segment 6-Apikal (Süp.) Segment 7-Basal Medial Segment	4-Linguae Süperiör Segment 5-Linguae Inferiör Segment 6-Apikal (Süp.) Segment	İnferiör Lob
İnferiör Lob	8-Basal Anteriör Segment 9-Basal Lateral Segment 10-Basal Posterör Segment	8-Basal Anteriör Segment 9-Basal Lateral Segment 10-Basal Posterör Segment	İnferiör Lob

Şekil 1- Akciğerlerin lob ve segmentlerinin planar akciğer perfüzyon sintigrafinde lokalizasyonu(3)

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Sigara ve daha az derecede diğer çevresel kötü şartların akciğer kanseri oluşmasında karsinojenik etkiler açısından en bilinenlerdir. Sigaranın akciğerlerde genetik değişikliklerin meydana gelmesinden sorumlu olduğuna ilişkin güçlü bulgular vardır(4).

Sigara içimini suçlu saydıracak istatistiksel, klinik ve deneysel çok sayıda veri bulunmaktadır. İstatistiksel olarak akciğer kanseri sıklığı ile total sigara içilen yıl sayısının paralel gittiği görülmektedir. Çok sigara içenler, içmeyenlere göre 20 defa fazla risk altındadır. AC kanserlerinin % 80'i aktif sigara içenlerde veya yeni bırakanlarda görülür. Sigara içimi en az 15 yıl kesildikten sonra risk kontroller seviyesine inmektedir. Pasif içicilikte, pipo ve puro kullanımında risk artışı belirgin olarak azdır(2,4).

Diğer etkenler küçük rol alarak veya tek başına bazı akciğer kanserlerinden sorumludur. Buna çevresel ve mesleki hava kirliliğide eklenir. Radyoaktif madenler ve asbestoz işçilerinde, atom bombasına maruz kalanlarda ayrıca arsenik, krom, uranyum, nikel, vinil klorid tozu ve mustarol gazı soluyanlarda insidensinin arttığı gösterilmiştir. Sigara içip asbest tozu soluyanlarda, sigara içmeyip asbest tozu solumayanlara göre risk 55 kat artar(2).

Akciğer kanserlerinin nedenleri arasında çevresel faktörler çok önemli olmasına rağmen, aynı miktar tütün dumanı veya çevresel karsinojenlere maruz kalanlarda kanser gelişmemektedir. Belki de karsinojenlerin mutajenik etkisi herediter faktörler tarafından artırılmaktadır. Hatırlanacağı gibi birçok kimyasal maddenin son karsinojen haline gelmesi için P-450 monooxygenase enzim sistemi yoluyla metabolik aktivasyonu gereklidir. Bu enzim sisteminin karsinojenle karşılaşmasının genetik kontrol altında olduğuna ilişkin bulgular vardır ve prokarsinojenleri hızlı metabolize eden uygun kişiler daha fazla karsinojenle karşılaşmış gibi olur. Gerçektende böyle kişilerde akciğer kanseri gelişme riski yüksektir(2).

Bütün kanserlerde olduğu gibi, tümör supressör genleri ve onkogenleri tutan genetik değişikliklerin bir araya gelmesi sonucu akciğer kanserleri meydana gelir. Küçük hücreli akciğer kanserleri myc ailesinde amplifikasyon ve raf geninde mutasyon gibi çeşitli onkogenlerdeki değişikliklerle karakterizedir. L-myc amplifikasyonu özellikle agresif davranışlıdır. Tümör supresör genleri olan p53 ve Rb'nin mutasyonal aktivasyonu küçük hücreli akciğer kanserlerinde oldukça siktir ve ikincisi neoplastik transformasyon sırasındaki ilk değişiklik olabilir. Ek olarak, bütün küçük hücreli akciğer kanserlerinde, bir tümör supresör geninin bulunduğu 3. kromozomun kısa kolunda delesyon vardır(2).

MORFOLOJİ

Değişik tipteki akciğer kanserleri birçok özelliği paylaşır.

- a- Ana bronşların döşeyici epitelinden çıkarlar ve akciğer hilusunu kapatırlar.
- b- Bütün tipler sigara içimi ile beraberdir. Bu ilişki skuamöz ve küçük hücreli karsinomda daha belirgindir.
- c- Hepsi agresif, lokal olarak invaziv ve metastaz yapabilen neoplazmlardır. Karaciğer, adrenaller, beyin, kemikler ve hemen her organa metastaz yapabilirler.
- d- Bütün tipleri (özellikle küçük hücreli akciğer kanseri) biyoaktif maddeler sentez edebilir ve paraneoplastik sendrom ortaya çıkabilir.

HİSTOPATOLOJİ

Bronkojenik karsinomların histolojik sınıflandırılması ve insidensi aşağıya çıkarılmıştır(2).

- I- Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (NSCLC) (% 70-75)
 - 1- Skuamöz hücreli (epidermoid) karsinom (% 25-30)
 - 2- Adenokarsinom (Bronkoalveolar dahil) (%30-35)
- II- Küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC) (%20-25)
- III- Kombine tipler (%5-10)
 - 1- Mikst skuamöz hücreli adenokarsinom
 - 2- Mikst skuamöz ve küçük hücreli karsinom

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

Erkeklerde daha sık görülür. Büyük bronşların santralinde çıkmaya meyillidir. Lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılır fakat toraks dışına diğer akciğer kanserlerinden daha geç yayılır. Skuamöz hücreli akciğer karsinomu hakkında bilgilerimiz diğer tiplerden daha fazladır. Skuamöz karsinom, bronş epitelinde yıllar önce başlayan bir metaplazi veya displaziyi izleyen insitu karsinomdan sonra ortaya çıkar. Mukozada 1-2 cm çapında kalınlaşma ve irregüler nodül şeklinde kabarıklık yavaş yavaş gelişir. Bu durumda henüz klinik ve radyolojik bir bulgu olmadığı halde; balgamda bronş yıkama ve fırça ile alınan materyalde atipik epitel hücreleri görülür. Tümör kısa zamanda bronş lümenini kapatacak bir kitle oluşturur, distal kısmında da atelektazi ve enfeksiyona neden olur. Aynı zamanda tümör akciğere ait yapıları da invaze eder.

Histolojik olarak bu tümörler keratin inciler ve intersellüler köprüler oluşturan iyi diferansiye tipten, minimal bir skuamöz özelliği olan indiferansiye tipe kadar değişen çeşitlerdedir. Skuamöz hücreli karsinomlar, metastaz yapmadan önce büyük ve bronşları tıkıyan semptomatik kitle yaptıklarından, diğer tiplere göre hafifce daha iyi prognoza sahiptir. Bunun için tanı konulduğu zaman cerrahi olarak çıkarılabilir durumdadır.

ADENOKARSİNOM

Erkek ve kadında görülme sıklığı eşit olup sigara ile ilişkisi skuamöz karsinoma göre daha zayıftır. Skuamöz karsinom gibi santral lokalizasyonu olabilmesine karşın çoğunlukla periferik yerleşimlidir. Periferik akciğer skarları ile ilgili olarak ortaya çıkar. Genel olarak bu tümörler yavaş büyür, daha küçük kitle yaparlar ve diğer subtiplere göre daha erken safhada metastaz yaparlar. Histolojik olarak neoplastik hücreler genellikle kuboidal ve kolumnar olup sıklıkla müsin salgılar. Tipik olarak tubuler, aciner veya papiller yapılar oluştururlar.

BRONŞİOLOALVEOLAR KARSİNOM

Özel bir adenokarsinom tipidir. Yarısında azı multifokal müsinöz tümörlerdir. Bazen tek başına bir kitle yapar, bazen de birbiri ile birleşen pulmoner konsolidasyonu taklit eden kitleler oluşturur. Sıklıkla bir lobda lokalize olur. Bazen multipl, hatta bilateral lobları tutabilir. Histolojik olarak bu kitleler yüksek kolumnar hücrelerin iyi korunmuş alveoler septalar üzerinde düzgün olarak sıralandığı yapılar oluşturur. İntra ve ekstrasellüler müsin sekresyonu ve bazalde lokalize küçük nüveleri vardır. Histolojik görünüm aldatıcı olarak benign olup mitoz nadirdir. Diğer çeşidi 10 cm çapa kadar ulaşabilen, gri-beyaz tek bir nodül şeklinde olup, üst lob içinde ve periferik yakın yerleşimlidir. Multifokal tipin aksine neoplastik hücreler müsin salgılamazlar. Alçak kolumnar veya kuboidal şekildedirler. Alveolar septalar yerine fibrovasküler stroması üzerinde irregüler sıralanırlar, papiller yapılar belirgindir. Nükleuslar büyük, santral yerleşimli olup mitoz gösterebilirler. Prognozu diğer bronkojenik karsinomlarına göre daha iyidir. Multifokal tipinde 5 yıllık yaşam % 20-25 iken, lokalize tek kitle yapan tipinde % 50-70'dir.

BÜYÜK HÜCRELİ KARSİNOM

Sitolojik diferansiyasyon göstermeyen belkide skuamöz veya glandüler neoplazmların, herhangi bir kategoriye giremeyecek kadar diferansiye şeklidir. Hücreler genellikle anaplastik olup, büyük ve veziküler nükleusları vardır. Tümör bazen vahşi bir anaplazi gösteren dev hücrelerden yapılmıştır. Diğerleri berrak veya spindl hücreli olabilir. Bu neoplazmlar daha ziyade periferik yerleşimli olup büyük hacimlidirler. Erken fazda uzak metastaz eğiliminden dolayı kötü prognozluurlar. Yarısından fazlasında tanı konulduğu zaman beyin metastazı vardır ve beş yıllık yaşam % 2-3'dür.

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KARSİNOMLARI

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık olup sigara içimi ile çok yakın ilgisi vardır. Soluk gri renkte, santral lokalizasyonda kitleler olup hiler ve mediastinal lenf nodlarını erken fazda tutarlar. Bu kanserler, küçük, oval-yuvarlak, lenfosit benzeri, dar stoplazmalı, hiperkromatik ve çok mitoz gösteren hücrelerden meydana gelmiştir. Bu klasik oat cell (yulaf hücreli) kanserdir. Bazı vakalarda tümör hücreleri iğ biçiminde veya fusiformdur. Submukozal damarlara penetrasyon sıklıkla görülür. Hızlı büyüyen, geniş infiltrasyon yapan ve erken yayılan lezyonlar olup nadiren rezeke edilebilir durumda yakalanırlar. Bu nedenle hemen her zaman kombine radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilirler. Beş yıllık yaşam oranı % 5-8 'dir. Bu tümörler nöroendokrin özellikler gösterirler. Nöron spesifik enolaz, elektron mikroskopunda nörosekretuar granüllerin gösterilmesi, nöroflamentlerin bulunması, ACTH, kalsitonin, gastrin-releasing peptit ve kromogranin A gibi polipeptit hormonların sekrete edilmesi gibi. Diğer taraftan bu neoplazmlar skuamöz veya adenokarsinomatöz diferansiyasyon sahaları gösterirler ki kökenlerinin diğerleriyle aynı olduğunu düşündürmektedir.

KLİNİK TANI

Bütün bu neoplazilerde tanı koymada sonuç verecek lenf nodları zinciri olarak, karina çevresi, mediastinum, ve klavikula bölgesi ile erken veya geç olsun uzak metastazlar taranır. Supraklavikuler lenf nodu (Virchow nodu) tutulumu karakterize olup bazen gizli bir akciğer kanserine (occult ca) dikkat çeker. Bu kanserler ilerledikleri zaman perikardiyal ve plevral boşluklara uzanırlar, buralarda enflamasyon ve efüzyonlara yol açarlar. Süperior vena kava'yı komprese veya invaze ederlerse venöz konjesyon veya tam gelişmiş vena kava süperior sendromuna neden olurlar. Apikal neoplazmlar brakial veya servikal sempatik pleksusu invaze ederek ulnar sinir sahasında şiddetli ağrıya veya Horner sendromuna (aynı tarafta enoftalmus, ptosis, miyosis ve anhidroz) neden olur. Böyle apikal yerleşimli tümörlere "Pancoast tümörü"de denir ve Pancoast Sendromunun klinik bulguları da beraberdir. Pankost tümörü sıklıkla birinci veya ikinci kostada bazen de torasik vertebralarda destrüksiyon ile beraberdir.

PRİMER AKCİĞER KANSERLERİ TEŞHİSİNDE TÜMÖR MARKIRLARI

Serum tümör markırlarının primer akciğer kanserinin teşhis ve tedavisinde oynadığı rol, diğer primer tümörlerden daha azdır. Ancak küçük hücreli akciğer kanserinde, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinden daha fazla yardımcı olur(4).

Akciğere özgül tümör markırı yayınlanmamıştır. Örneğin CEA kolorektal ve meme kanserinde, CA-125 ovaryum kanserinde, CA 19-9 ve CA-50 pankreas, mide ve diğer gastrointestinal sistem kanserlerinde kullanılmıştır. Diğer yandan nöroendokrin markırlardan bazıları diğer tümörlerden ziyade küçük hücreli akciğer kanserinde daha değerli olabilir.

Küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde tümör markırlarının tümörün yaygınlığı ile normal popülasyondaki serum seviyesine oranla artışı arasındaki ilişki tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Primer akciğer kanserlerinde serum tümör markırları.

Markır	NSCLC'da artış		SCLC'da artış		Yorum
	Bölgesel	Metastatik	Sınırlı	Yaygın	
CEA	20-45	30-65	0-38	40-65	Genellikle metastazla ilişkilidir.
CA-125	15-35	35-75	20-30	60	NSCLC'da resekte edilebilirliğinde yardımcıdır.
SCC Ag	15-35	15-35	5-10	5-10	Hastalığın yaygınlığı ile ilişkisizdir.
TPA	20-35	50-75	40-50	40-50	Tedavi öncesi yüksek değeri kötü prognozu gösterir.
AGP	YY	YY	80-90	80-90	Evresinden bağımsız olarak SCLC'da yükselir.
NSE	0-10	10-20	30-40	70-85	SCLC'da prognozu gösterir.
CK BB	YY	YY	Nadir	25-35	SCLC'de yüksek seviyesi kemoterapiye yetersiz cevaba işaret eder.
ChrA	0-10	10-20	50	70	SCLC'da kemoterapiye cevap ve relapsı görmede kullanılır.
CA 19-9	50-55	45-55	35-50	45-50	Akciğer kanserlerinde sınırlı bilgi verir.

CEA= Karsinoembriyonik antijen, CA-125= Kanser Antijen 125,
SCC Ag= Skuamöz hücreli karsinom antijen,
TPA= Doku polipeptit antijen, AGP= Alfa-1-asid glikoprotein,
NSE= Nöron spesifik enolaz, CC BB= Kreatin kinaz BB izoenzimi,
ChrA= Kromogranin A, CA 19-9= Kanser Antijen 9-9,
YY= Yayınlanmamış, SCLC= Küçük hücreli akciğer kanseri,
NSCLC= Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri.

CEA= KARSİNOEMBİRİYONİK ANTİJEN

İlk olarak Gold ve Freedman tarafından tanımlandı. Pek çok kanser gibi akciğer kanserlerinde de çalışıldı. Fakat sigara içenlerde ve benign akciğer hastalıklarında (KOA, Akciğer tbc. vb.) serum seviyesi arttığından özgüllüğü düşüktür. Normal populasyonun %95'inde serum seviyesi 5 ng/ml, benign akciğer hastalıklı populasyonun %96'sında serum seviyesi 7.5 ng/ml 'ın altındadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde kullanılır. Özellikle adenokanserde duyarlılığı yüksektir. 10 ng/ml üzerinde daha ziyade yaygın hastalığı gösterdiği ve sürvinin daha kötü olduğuna dair yayınlar yanı sıra, kemoterapiye cevabın izlenmesinde ve relapsı göstermede değerli olduğuna ait yayınlar vardır(4,5).

CA 125= KANSER ANTİJEN 125

Normal popülasyondaki ortalama 4.2 U/ml değeriyle kıyaslandığında akciğer kanserli olgularda ortalama CA-125 seviyesi yüksektir (37.6U/ml). CA-125 ile TNM evreleme arasında korrelasyon gösterilmiştir. Evre I için ortalama CA-125 seviyesi 12.6 U/ml, Evre II'de 17.8 U/ml, Evre III-A'da 16.6 U/ml, Evre III-B'de 57.7 U/ml ve Evre IV'de 164 U/ml 'dir(4).

SCC Ag= SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER ANTİJENİ

TA-4 tümör antijenin bir fraksiyonudur. Normal popülasyonda seviyesi 3 ng/ml'dir. CEA'dan önemli bir farkı sigara içimiyle serum seviyesi etkilenmemektedir. Benign akciğer hastalıklarında serum seviyesi hafif yükselir. CEA ile karşılaştırıldığında duyarlılığı hem tümör tiplerinde hemde yaygınlığın belirlenmesinde belirgin düşüktür.

TPA= DOKU POLİPEPTİT ANTİJEN

Malign hücrelerin hücre membranı ve düz endoplazmik retikulumundan izole edilmiş basit zincirli polipeptittir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin % 73'ünde, küçük hücreli akciğer kanserlerinin % 12'sinde yükselmiş olmasına ramen prognostik değildir. Akciğer kanserlerinde duyarlılığı % 56'dır.

AGP= ALFA-1-ASİD GLİKOPROTEİN

Akut faz reaktanıdır. Küçük hücreli akciğer kanserlerinde duyarlılığı % 89 olarak yayınlanmıştır; fakat benign enflamasyonlu durumlarda yükseldiğinden özgüllüğü düşüktür.

NÖROENDOKRİN MARKIRLAR

Nöron spesifik enolaz (NSE), Kromogranin A (CrgA), Bombesin, Leu-7 ve kreatin kinaz BB izoenzimini (CC BB) içerir.

NSE intrastoplazmik enolaz enziminin izoenzimidir. Beyinde nöronal dokuda bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanseri gibi nöroendokrin tümörlerde serum konsantrasyonunun arttığı yayınlanmıştır. Normal popülasyonda serum seviyesi 12.5 ng/ml altındadır. NSE küçük hücreli akciğer kanserinde en değerli prognostik markırdır(4).

NSE seviyesinin 25 ng/ml den yüksek olması küçük hücreli akciğer kanserine işaret eder. Küçük hücreli akciğer kanserinde prognoz taininde, tedav sonrası takipte ve rekürrensın tespitinde en değerli tümör arkıdır(5).

CC BB sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinde artar. Tedavinin izlenmesi ve prognozın tayininde değerlidir. Normal populasýyonda serum seviyesi 10 ng/ml altındadır.

Bombesin gastrointestinal kanal APUD hücreleri ve beyinde normalde olan bir nöropeptittir. Yaygın küçük hücreli akciğer kanserinde yükselirken, sınırlı olan küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde yükselmez.

CYFRA 21-1 (SİTOKERATİN 19 FRAGMENT)

Normal populasýonun %99.8'inde, benign akciğer hastalıklı populasýonun %96'sında Cyfra 21-1seviyesi 3.3 ng/ml'den küçüktür. Küçük hücreli akciğer kanserinde kullanılır. Skuamöz hücreli kanser için duyarlılığı daha yüksektir(%60). Böbrek yetmezliğinde seviyesi nonspesifik artar(6).

EKTOPIK HORMONLAR

ACTH, ADH, MSH ve kalsitonini içerir. Küçük hücreli akciğer kanserli olguların % 25'inde artar. Ektopik hormon üretimiyle tümör tipi arasındaki ilişki küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde daha az anlamlıdır.

DİĞER TÜMÖR MARKIRLARI

Primer akciğer kanserlerinin %44'ünde kanser antijen 50 (CA-50), %51'inde kanser antijen 19-9 (CA-19 9) yükselmektedir(4).

Kaya H. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada malign akciğer kanserlerinin %78.5'inde, benign akciğer hastalıklı olguların %70.3'ünde yüksek ferritin değerleri saptamışlar. Ancak malign ve benign ayrımında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamışlardır($p>0.0$). Yine çalışmalarında CEA ve CA 19-9'un malign akciğer hastalıklarının tanısında yol gösterici olabileceğini ayrıca CA 15-3, AFP ve ferritinin ayırıcı tanıda değerinin olmadığı kanaatlerini rapor etmişlerdir(5).

RADYOLOJİK TANI YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserlerinin radyolojik bulguları periferik ve santral yerleşimine göre farklıdır.

Periferik tip bronşial karsinom genellikle yuvarlak bir yoğunluk artışı şeklinde görülür. Lobulasyon ve umblikasyon gösterir. Kenarlarında akciğer içerisine doğru fırçamsı uzantılar vardır. Plevraya kadar uzanarak plevrayı çeken uzantılara plevral 'tag' adı verilir. Kalemle çizilmiş gibi düzgün kenar gösteren bir lezyon öncelikle benign olarak düşünülmelidir. Bununla birlikte düzgün kenar özelliğinin periferik tümörlerin yaklaşık yarısında görülebileceği de unutulmamalıdır. Periferik akciğer karsinomu büyüme hızı ayda birkaç mm'dir. Kalsifikasyon içermez ancak çıktığı bölgede eski kalsifikasyon olabilir. Periferik tip genellikle para lezyonu (coin) şeklinde görülür(4). Akciğerde çapı 6 cm'den küçük tek, yuvarlak gölgelere koin lezyon adı verilir. Kaviteasyon büyük kitlelerde daha sık görülür. Genellikle eksantrik yerleşimli, kalın duvarlı ve iç kenarları düzensizdir. Skuamöz hücreli karsinomlarda kaviteasyon diğer tümörlere göre daha sıktır. Bu kavitelerin duvarları daha ince ve iç kenarları daha düzgündür.

Santral tümörler ise hiler kitle şeklindedir. Kitlenin kenarından akciğer dokusuna doğru fırçamsı uzantılar görülür. Hiler büyüme kitlenin kendisine veya lenf nodu tutulmasına bağlı olabilir. Asimetrik hiler büyüme veya hiluslar arasındaki yoğunluk farkı bronş kanseri için çok anlamlı bulgulardır. Santral tümörler bronş içerisine doğru büyüyerek onu daraltabilir (bronkografide sıçan kuyruğu görünümü) veya tümüyle tıkayabilir. Ana bronşlardaki veya dallarındaki bu değişiklikler sert çekilmiş gridli göğüs röntgenogramları, veya daha iyi bir şekilde tomografi veya bronkografide gösterilebilir. Santral yerleşimli tümörlerin distalinde bronş obstrüksiyonuna bağlı olarak kollaps gelişir. Kollaps genellikle konsolidasyonla birliktedir ve bu konsolidasyona sekonder pnomoni denir. Bu zeminde bazı olgularda abse gelişebilir. Erken dönemde tıkanma tam değildir. Bu durumda çek-valf mekanizmasına bağlı olarak distalde obstrüktif amfizem gelişir. Obstrüktif amfizem sık görülen bir radyolojik bulgu değildir.

Akciğer kanserleri çevreyi invaze eder ve uzak metastazlar yapar. En sık ve genellikle en önce mediastinal lenf nodları tutulur. Plevral sıvı akciğer kanserine eşlik edebilir.

Akciğer kanseri evrelemesinde temel yöntem CT'dir(7, 8). CT'nin akciğer kanseri evrelendirilmesinde en önemli sınırlaması lenf nodu tutulumunda duyarlılığının düşük olmasıdır. Nedeni CT ile lenf nodunun iç yapısının değerlendirilememesidir. Lenf nodlarını değerlendirirken kullandığımız tek parametre boyuttur. Boyut ise lenf nodunda metastaz olma olasılığını gösteren duyarlı bir ölçüt değildir. Örneğin kanserli bir olguda saptanan lenfadenomegalinin benign olma olasılığı % 20-30, normal boyuttaki lenf nodunda kanser bulunma olasılığı % 7'dir. Mediastende çapı 1 cm'den büyük lenf nodları lenfadenopati olarak kabul edilir. Ölçümde longitudinal çap değil transvers çap daha değerlidir. Bir cm'den büyük lenf nodlarının metastazı göstermede duyarlılığı % 64, özgüllüğü % 62 civarındadır. Bir çalışmada 2-4 cm çaplarındaki lenfadenopatinin % 37'sinin benign olduğu saptanmıştır. Drenaj bölgesindeki lenfadenomegali ile diğer kesimlerdeki lenf nodları arasındaki boyut farkı 5 mm'yi geçiyorsa bu bulgunun metastaz açısından prediktif değeri % 95'dir(7).

CT ve MRI'da mediastinal bölge retrosternal, prevasküler, aortikopulmoner pencere, peritrakeal, hiler, subkarinal, kardiyak/parakardiyak ve posterior mediastinal bölgelere ayrılarak bölünerek değerlendirilir(9).

Osborne OR ve arkadaşları akciğer kanserlerinden mediastinal metastazların değerlendirilmesinde gerçek pozitifliği CT'de %94, konvansiyonel tomografide %80 ve plan radyografide %5; buna karşın yalancı pozitifliği CT'de %37, konvansiyonel tomografide %4 olarak rapor etmişlerdir. Hiler bölge değerlendirmesinde doğruluğu CT'de %78, konvansiyonel tomografide %71 ve plan radyografide %71 bulmuşlardır(8).

Akciğer kanserlerinin evrelemesinde MRI, CT'nin tamamlayıcısı konumundadır. Pulmoner parankimle veya viseral plevra ile çevrelenmiş bir tümörün evrelemesinde MRI'nın yeri yoktur. MRI kompleks anatomiye sahip olan bölgelerde multiplanar kesit alma yeteneği nedeniyle daha başarılıdır. MRI'nın akciğer kanserinde spesifik endikasyonları şunlardır(7).

- 1-Mediastene doğrudan invazyondan şüphelenilen santral bronkojenik karsinom. MRI ile tümörün yayılımı tam olarak saptanır ve trakeal karinanın rekonstrüktif cerrahi için uygun olup olmadığı belirlenmeye çalışılır.
- 2-Atektazi ile birlikte santral bronkojenik karsinom. Atektazi-tümör ayrımını yapar.

RADYOAEROSOL İNHALASYON SİNTİGRAFİSİ

1965'te Pinche, Taplin ve Poe tarafından tanımlanmış, bölgesel ventilasyon ve havayolu daralmalarının tespiti için önerilmiştir. Aktivitenin posterior farinx, büyük hava yolları ve midede tutulması önemli bir teknik problem olarak ortaya çıkmıştır. Aerosol dağıtım sistemlerinin mükemmelleşmesi birçok teknik problemi ortadan kaldırmıştır. Bugün için sadece bu iş için yapılmış disposable aerosol cihazları kullanılmaktadır. Son yıllarda ^{99m}Tc -DTPA aerosol sintigrafisi ^{133}Xe ventilasyon sintigrafisine alternatif olarak sunulmuştur. Akciğer perfüzyon ve aerosol görüntülenmesi aynı gün olacak ise önce $500\mu\text{Ci}$ ^{99m}Tc -MAA ile perfüzyon; daha sonra 20 mCi ^{99m}Tc -DTPA ile aerosol sintigrafisi yapılır. Aerosol sintigrafisinde daralan hava yollarında aşırı tutulum gözlenir. Aerosol penetrasyonunun az olduğu bölgeler, ventilasyonun bozuk olduğu bölgelerdir ve gaz inhalasyon görüntülerindeki aktivitesi düşük bölgelere uyarlar.

TÜMÖR GÖRÜNTÜLEMESİNDE KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

Tümör görüntülenmesi; benign veya malign tümör oluşmuş yaşayan hastalarda anormal dokunun tespit ve lokalizasyonunun gösterilmesi için uygulanan noninvaziv prosedürler olarak tanımlanabilir.

Yapılan bütün araştırmalara rağmen bütün tümörlerin tespitini mümkün kılan bir prosedür bulunmamıştır. Maisy ve arkadaşları iki veya daha fazla imajlama modalitesinin kullanıldığında, sinerjistik imajlamanın veya tamamlayıcı bilgi edinmenin mümkün olabileceğini bildirmişlerdir(10).

Tümör görüntüleyen radyofarmasötikler çeşitli özellikleri gözönüne alınarak sınıflandırılmışlardır. Mekanizmaları gözönüne alınarak yapılan bir ampirik sınıflandırma Tablo 2'de sunulmuştur.

- 3-Süperior sulkus tümörü.
- 4-Aortopulmoner pencere tümörleri.
- 5-Göğüs duvarı ve omurgaya dayanan tümörler.
- 6-Kalbe dayanan tümörler.
- 7-Kardiofrenik açılara ve alt lobların medial kenarlarına lokalize tümörler.
- 8-Adrenal metastaz ve nonfonksiyone adenom ayrımında. Nonfonksiyone adenom hipointens, metastaz hiperintens görülür.
- 9-Tedavi takibinde. Rekürren tümör veya abseyi matür fibrozisten ayırır.

Von Schulthess GK ve arkadaşları mediastinal kitleleri tespitite MR ve CT ile yaptıkları karşılaştırmalı araştırmalarında neoplazik kitleler MRI'da %80'inde, CT'de %50'sinde nonhomojen izlemişlerdir. Ne MR imajlama nede CT mediastinal bölgedeki kitlenin gösterilmesinde açıkça üstün bulmamışlardır(9).

NÜKLEER TIPTA AKCİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

AKCİĞER PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Akciğer kanlanmasının gösterilmesi esasına dayanır. Buradaki temel prensip, verilen tracerin çaplarının arteriol çaplarından daha büyük olması nedeniyle arteriol lümeninde geçici tıkaç oluşturmalarıdır. Bu amaçla boyutları 5-100µ arasında makroagregat albümin(MAA) veya boyutları 20-40µ arasında olan mikrosfer(HAM) kullanılır. MAA'ların akciğerdeki normal biyolojik yarı ömrü 2-9 saat, mikrosferlerin ise 4-16 saattir. Enjeksiyon hasta sırtüstü yatarken, 5-10 sn sürecek şekilde yavaş olarak yapılmalıdır. Enjeksiyon esnasında hasta derin nefes alıp vermelidir. Hasta sırtüstü yatarken apex-bazal madde dağılımı daha eşit olur.

AKCİĞER VENTİLASYON SİNTİGRAFİSİ

Akciğer ventilasyonunu vizüel ve kantitatif olarak saptamada en sık kullanılan gazlar ^{133}Xe , ^{127}Xe , ve $^{81\text{m}}\text{Kr}$ 'dir. Ayrıca $^{85\text{m}}\text{Kr}$, ^{15}O ve ^{13}N 'de kullanılmaktadır. ^{15}O ve ^{13}N gazların kısa yarıömrüleri ve siklotron ürünü olması nedeniyle; diğer ajanlar ise pahalı olmaları ve nükleer tıp laboratuvarında daima bulunmaması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Serum fizyolojikte erimiş olan gaz intravenöz olarak verildiğinde, çözünürlüğü düşük olduğu için alveole geçmesiyle yada kapalı sistemde gazın ilk nefes inhalasyonu ile ventilasyon görüntülenir.

Tablo 2: Tümör görüntüleyen radiofarmasötiklerin mekanizmaları gözönüne alınarak yapılan bir ampirik sınıflandırma(11).

1- Tümörün normal fonksiyonun engellenmesi nedeniyle

Örnek: İntrahepatik tümörler nedeniyle KC radyokolloid sintigrafisinde “negatif defekt” izlenmesi

2- Tümör çevresinde bulunan normal dokudaki perfüzyon ve metabolizmada değişme nedeniyle

Örnek: Metastaz çevresinde pozitif kemik sintigrafisi

3- Nonspesifik bağlanma veya akümülyasyon

Örnek a: Neuroblastoma veya fibrohistiositoma’da ^{99m}Tc -difosfonat uptake’i (belki demir veya ferritinle ilişkili)

Örnek b: Osteosarkomda kemik imajlama ajanlarının belirgin uptake’i

4- Etketif ekskresyonsuz uptake

Örnek a: Hepatomada ^{131}I -Rose Bengal veya ^{99m}Tc -HIDA uptake’i

Örnek b: Warthin tümöründe ^{99m}Tc -perteknetat uptake’i

5- Tümör içindeki perfüzyon veya metabolizmada değişme

a- Çevreleyen dokudan farklı vaskularite

Örnek a: Kapiller hemanjiom

Örnek b: İntrahepatik tümörlerin temelde hepatik arterden kanlanması

b- Oksidatif metabolizma ve hipoksinin işaretleri

c- PET metabolik vasıtaları

d- Potasyum ve analoglarının (^{99m}Tc -isonitril, ^{201}Tl , ^{99m}Tc -tetrafosmin vb.) uptake’i

e- Aktif transport

Örnek: Diferansiye tiroid tümörlerine radyoiodid girişi

f- MIBG

g- İdokolesterol

h- Melanom lokalizasyonu

6- Reseptör veya hücre yüzeyine bağlanan radyofarmasötikler ($\pm$ internalizasyonlu)

a- ^{67}Ga ve transferrin metabolizması

b- Yüzey antikorlarına karşı monoklonal antikorlarla işaretleme

c- Radyoişaretli hormonlar ve reseptöre bağlananlar

d- İşaretli interlokinler ve lokositler

e- Lipozomlar

f- Mitojenler

7- Mikst hücresel bağlanma (Çoğu antineoplastik ajanlar gibi)

Örnek: DNA’ya bağlananlar

I- TÜMÖRÜN NORMAL FONKSİYONU ENGELLEMESİ NEDENİYLE GÖRÜNTÜLEYEN AJANLAR

Bu gruba giren radyofarmas tiklerle yapılan çalışmalarda uptake, spesifik olarak fonksiyonu gösterir. Fonksiyondaki azalma veya kayba tümör mevcudiyeti sebep olabilir. Örneğin hepatomada retiküloendotelial hücre aktivitesinin kaybı veya fonksiyonsuz olması nedeniyle radyokolloid akümülasyon kabliyeti kaybolmuştur. Benzer bulgular kist veya hematomda da izlenir. Ancak imajlama esnasında perfüzyon fazında lezyona kan akımı mevcudiyeti gösterilebilir. Negatif radyokolloid uptake’i olan alanda pozitif eritrosit akümülasyonu kapiller hemanjioma, hemanjiosarkom ve hepatomalarda izlenebilir.  evre dokudan tümöral bölgeyi ayırmada ultrason, CT ve MRI temel imajlama yöntemleri olmuşlardır.

II- TÜMÖR ÇEVRESİNDEKİ NORMAL DOKUDA PERFÜZYON VEYA METABOLİZMADAKİ DEğİşME NEDENİYLE GÖRÜNTÜLEYEN AJANLAR

Eğer tümör direk olarak tespit edilemiyorsa bazen yakın normal hücelere olan etkilerince lokalize edilebilir. Erken tümörlerde hacimsel değişim olmaması nedeniyle organ volümetrik olarak aynıdır. Kemiğe metastaz yapan tümörlerin bir kısmında metastaz içinde ^{99m}Tc-difosfonat uptake’i artmamıştır ancak tümörü saran kemik doku nedeniyle radyotracer uptake’i artmış izlenir.

Tümör-normal doku arasındaki etkileşim mekanizmalarının derinliğine tanımlanmaları henüz yenidir. Anjiyogenetik faktörleri veya onların vasküler etkilerini lokalize edecek radyotracerler tümörlerin tespitinde değerli olacaklardır.

Lezyonun metabolik hızıda anormal dokunun belirlenmesinde yardımcı olabilir. İyi bilinen bir  rneği; safra kesesi çevresinde enfekte bölge, hepatik dokuda ısı artışı ve kompresyonla sonuçlandığı zaman, bu bölgedeki artmış ^{99m}Tc-IDA türevleri uptake’i sebebiyle “rim sign” görülür.

III- NONSPESİFİK BAĞLANMA VE AKÜMÜLASYON NEDENİYLE GÖRÜNTÜLEYEN AJANLAR

Mekanizması açık değildir. Lezyonların bir türünde bu fenomen bulunabilir. Örneğin kemik imajlama ajanı birçok lezyonda tutulur. Osteojenik sarkomda mekanizma kemik benzeri yüzeye depolanımla ilişkili olabilir. Nöroblastomların % 35-50'si ve fibrohistiositomların çoğunda ^{99m}Tc -difosfonatlar konsantre olur. Bu tümörlerin ikisi demir içeren bileşikler (ferritin, hemosiderin) tutar. Kemik imajlama ajanlarının uptake'ının temel sebebi bu olabilir. Bir çok diğer hücre tiplerinde de ^{99m}Tc -difosfonatlar akümüle olur. Kolonun müsinöz adenokarsinomunun KC'e metastazlarını ^{99m}Tc -difosfonatlarla tespiti kısmen mümkündür.

IV- EFFEKTİF EKSKRESYON OLMAKSIZIN UPTAKE OLMASIYLA GÖRÜNTÜLEYEN AJANLAR

PET imajlamanın temel prensibi 'metabolik tuzaktır'. Örneğin ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose (^{18}F -FDG) glükoza benzer transport olur ve fosforillenir. Bu metabolik kanaldaki yeni enzim, substratı daha ileri prosese uğratmaz. Bir zaman periodu için tuzığa düşürülmüştür ve bu sayede ^{18}F - analoğu ile imajlanabilir.

Hepatobiliyer ajanlar bazı iyi diferansiye hepatomlarca kandan hepatik parankim hücrelerine, oradan da safraya akümüle olur. Hem ^{131}I -Rose Bengal ve hem de ^{99m}Tc -iminodiasetik asid deriveleri bu yolu izler. Hepatomlar bu ajanların ekskresyonları için duktal sisteme sahip değildir. Hepatoblastomalarda hepatobiliyer uptake mekanizmasına sahiptir. Bu bazı hepatosellüler karsinomlarda da olur.

Bir tükrük bezi tümörü olan onkositomada ^{131}I -sodyum iodid tümör tarafından tutulur. Ancak ekskretuar sistemi olmadığından tümörde akümüle olur. Bu temele bağlı olarak radyoiodide ile tedavisi yayınlanmıştır. Bu kategoriye Warthin tümöründe ^{99m}Tc -perteknetat uptake'i alınabilir. Akümüasyon bir efektif ekskretuar kanalla ilişkisizdir.

V- TÜMÖR İÇİNDE PERFÜZYON VEYA METABOLİZMANIN DEĐİŐMESİ NEDENİYLE G R NTELEYEN AJANLAR

A- DAMARLANIM

Radyoaktif maddeyle işaretlenmiş antikorlar, endotelinler ve anjiyogenez faktörleri için diğer göstergeler henüz kullanılabilir değildir.

Bu mekanizmaya kapiller hemanjiomlarda yavaş eritrosit akümülasyonu bir örnektir. Bir ikinci örnek portal ven ile kontrastlanmiő KC dokusunda intrahepatik tümörün hepatik arterden kanlanması verilebilir. Yine bu tümörü besleyen artere kateter yerleőtirilerek, kateterden 20  m çaplı ^{99m}Tc- mikrosfer verilerek tümördeki mevcut őant, akciğere mikrosfer geçiői ile gösterilebilir. Bu teknik tümörü besleyen arter içinden kateterle kemoteropotik ajan verilmesinde kullanılmıştır. Bu kateterden radyoiőeretli mikrosferle internal radyasyon tedavisi sınırlı baőarıya sahiptir.

B- OKSİDATİF METABOLİZMA VE HİPOKSİNİN İŞARETLERİ İLE GÖRÜNTÜLEME

Hücreler oksijen mevcudiyetinde radyasyona daha duyarlıdır. Belki bu hücresel hasarın artışı ile radyasyon tedavisi esnasında oksijen radikallerinin oluőumuyla ilişkilidir. Bir çok hayvansal tümörlerde ve bazı insan tümörlerinde ‘hipoksik radyorezistans’ not edilmiştir. Hipoksik tümör hücreleri kan akımından sık olarak uzaktadır. Bu nedenle radyoimmunoterapi iőeretli antikorların bu mesafeyi geçmesindeki güçlükler nedeniyle efektif değildir. Major problem tümör hipoksisinin gösterilmesi için noninvaziv bir metodun bulunmayıőıdır. Hipoksik hücrelere daha sitotoksik bileşikler için araştırma metodları (ki aerobik bir tanesi redüktif metabolizma için  alıőtılmıőtır)  nerilmiőtir. Bu bileşiklerin bilinen son iki sınıfı hipoksik hücrelere sitotoksik olacak durumdadır.

İlk sınıf quinon indirgeyici alkilasyon yapan ajanları içine alırki buna mitomycin C  rnektir. Mitomycin C aktivitesi invitro gösterildiği halde invivo etkisizdir.

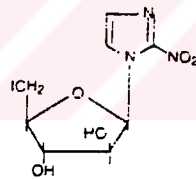
İkinci sınıf ise misonidazol gibi hipoksik hücre duyarlılaőtırıcıları içerir.  alıőtılarda hem insan hem hayvan tümörlerinde hipoksik alana misonidazol n bağlanması gösterilmiştir.

Hücrel hipoksi markırları, tümörlerin oksijenlenen kısmının gösterilmesi potansiyeline sahiptir. İn vivo veya invitro hipoksik tümörlere lokalize hipotezlenmiş veya yayınlanmış radyoişaretli bileşiklerin bazıları Şekil 2’de listelenmiştir. İlk iodoazomisin arabinosid ^{123}I ile işaretlenmiştir. Azomisin nükleosidler misonidazolün analogudur. Bir başlangıç çalışmada enjeksiyondan bir gün sonra insan tümörlerinin % 30’unda bazı konsantrasyonlarda tutulduğu izlenmiştir. Misonidazol’ün radyoflorin derivesi hazırlanmıştır. Bu derivateyle yapılan ilk çalışmada üç hastanın ikisinde plazma değeri üzerinde hafif tümör konsantrasyonu izlenmiştir.

Glukarat 4 H-C-OH’li bir dikarboksilik asittir. Ancak glukonat CH_2OH ile biten 4 H-C-OH içeren bir monokarboksilik asittir. Bu bileşiklerin ikisinde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bağlar. Bunların hipoksik Çin hamster ovaryum hücrelerinde invitro olarak iki-üç kat fazla akümüasyonu gösterilmiştir.

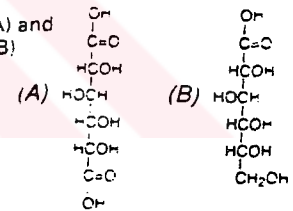
Nitromidazolün lipofilik boronik asit derivelere bir serisi hazırlanmıştır ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ bağladığı izlenmiştir. Pratikte hipoksik alanda lokalize olduğu gösterilmiştir. Bir diğer yaklaşım daha kullanışlı olabilir. ^{11}C işaretli asetat, oksidatif metabolizma indikatörü olarak kullanılmıştır. Örneğin sağ ventrikül bu tracerin kullanımıyla çalışılmıştır. Bu tracer tümör vb. dokularda anaerobik metabolizma veya düşük oksidatif fosforilasyon olan alanın dış yanını işaretlemekte kullanılabilir.

1-131
Iodoazomycin
arabinoside



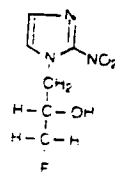
Tc-99m

Glucarate (A) and
Gluconate (B)



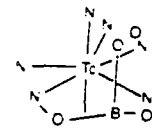
F-18

Fluoromisonidazole



Tc-99m

BATO



Şekil 2: İn vivo veya invitro hipoksik tümörlere lokalize hipotezlenmiş veya yayınlanmış radyoişaretli bileşiklere örnekler(11):

C- PET METABOLİK İNDİKATÖRLERİYLE GÖRÜNTÜLEME

Son 20 yılda PET ile ilgili büyük gelişmeler olmuş, özellikle son 5 yılda kanserli olgularda yapılmış çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Kanser olgularında CT ve MRI'a üstünlüğü tümör dokusunu skardan ayırması, büyümüş lenf nodlarını metastazdan ayırması ve 1 cm'den küçük tümörleri tespit edebilmesidir.

Siklotron ürünü, kısa ömürlü pozitron saçan ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N ve ^{18}F gibi izotoplar kullanılmıştır.

Görüntüleme prensibi spesifik uptake mekanizmasına bağlıdır. Tümör hücreleri diğer hücrelerden daha hızlı büyür ve çoğalırlar. Bu nedenle DNA prokürsorleri, aminoasit kullanımı artmıştır. Tümör dokusunda aerobik ve anaerobik glikoliz artmıştır. Bu sayede ^{11}C -timidin, ^{11}C -tirozin, ^{11}C -metionin ve ^{18}F -FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glukose) ile görüntülemek mümkündür. Spesifik uptake mekanizması ve kullanılabilir PET tracer örneği tablo 3'de sunulmuştur.

Tablo 3: Spesifik uptake mekanizması ve kullanılabilir PET tracer örneği(8).

FİZYOLOJİK MEKANİZMA	TRACER
Artmış Glukoz kullanımı	F-18-FDG ve C-11- glukoz
Artmış aa transportu/protein sentezi	C-11-metionin
Artmış DNA sentezi	C-11-timidi
Artmış ostrojen reseptör seviyesi	F-17- β -ostradiol
Artmış kan akımı	O-15- su ve Cu-62-PTSM
Artmış antijen yoğunluğu	F-18 işaretli antitümör monoklonal antikorlar
Artmış D-2 reseptör yoğunluğu	C-11-spiperone
Artmış kemoterapotik ajan retansiyonu	5-(F-18)-flurourasil

FDG , 2-deoksiglukoz analogudur. 2 pozisyonunda O grubu içermez. Hücre içine glukoz gibi davranarak girer. Heksokinazca fosforillenerek 2-deoksiglukoz-6-fosfat oluşur. Bu hücre membranını geçemez. Kanser hücresinde tuzaklanır. 2-deoksiglukoz-6-fosfat, Glukoz 6 fosfatazca 2-deoksiglukoza defosforillenir fakat bu hücre içinde yavaştır ve tümör hücreleri sıklıkla Glikoz 6 fosfatazdan yoksundur.

FDG ilk olarak beyin tümörlerinde kullanılmıştır.

Glukoz analogu olan 2-floro-2-deoksiglukoz (FDG) tümör metabolizması üzerine tedavinin etkilerini değerlendirmede çalışılmıştır. Minn ve Paul 1991'de 176 hasta üzerinde yaptıkları FDG'nin tümör konsantrasyonunun kan glukoz seviyesiyle ters, insülin seviyesiyle doğru orantılı olduğunu tespit etmişlerdir(12).

Bazı tümörlerde FDG uptake'i belirgindir, diğerleri hipometabolik izlenir. Tedavi sonrasında radyotracer uptake'lerinde azalma bütün tümörlerde izlenmez. Bazılarında arttığı not edilmiştir. Haberkorn ve arkadaşları FDG çalışmalarında lenf nodu tutulmuş hastaların tedaviye daha duyarlı olduğunu izlemişlerdir(13). PET metabolitleriyle diğer radyofarmosotik imajlamalar arasında bu uyumsuzluk belkide en iyi Sasaki ve arkadaşlarının yayınında görülmüştür. Kemik tümörü olan iki olguda ^{99m}Tc-HMDP (^{99m}Tc-hydroxyethylene diphosphonate) kemik sintigrafisi negatifken FDG imajları pozitifdir. ^{99m}Tc-HMDP lezyonun etrafındaki kemik dokunun cevabını gösterirken, FDG tümörün kendi metabolizmasını gösterir. Bilinen tümör tiplerinde (örneğin glioma) PET ile FDG uptake'i ölçülerek malignensi evrelendirilmiştir(14).

¹¹C-metionin'in normal uptake'i izlenen organlar pankreas, tükürük bezi, karaciğer ve böbreklerdir. Beyin tümörleri, baş-boyun kanserleri, lenfoma ve akciğer kanserlerinde kullanılmıştır.

Akciğer kanserlerinde PET duyarlılığı hem FDG hemde ¹¹C-metionin ile % 85-90 arasındadır. Kubata ve arkadaşları FDG ve ¹¹C-metionin ile pulmoner nodülleri değerlendirmede, duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu ¹¹C-metioninde % 93, %60, %79 ve FDG ile %83, %90 ve %86 bulmuştur(15).

Lowe VJ ve arkadaşları ve Knopp MV. ve arkadaşları FDG-PET çalışmalarında malign ve benign pulmoner opasitelerin ayrımında standardize uptake oranların(SUR) istatistiksel olarak farklı olduğunu (p<0.0001) (16,17 ve malign pulmoner lezyonlarda duyarlılığını %98 ve özgüllüğünü %94 olarak bildirmişlerdir(17).

Frank A ve arkadaşları CT ve FDG-PET ile akciğer kanserlerinde yaptıkları çalışmalarda 32 olgunun %38'inde olguların iki imajlamaları arasında uyumsuzluk izlemişler, CT'de şüpheli bulunmayan alanlar FDG-PET ile gösterilirken, özellikle yalancı pozitif CT bulgularını açığa çıkarmada FDG-PET'in önemine dikkat çekmişlerdir(18).

Ogawa ve arkadaşları gliomalı 50 hastada ^{11}C -metionin kullanarak, radyoişaretli amino asidin yüksek grade'li hastaların % 97'sinde (31/32), düşük grade'li hastaların %61'inde (11/18) radyotracer uptake'i izlemişlerdir. Başlangıçta ^{11}C -metionin uptake'inin büyüklüğü ile malignensi evresinin değerlendirilmesi zordur. PET çalışması CT'den daha açıkça gliomun büyüklüğünü tesbit eder. Ayrıca radyasyon nekrozu olan bölgede silik akümülyasyon olduğundan, radyasyonla ilişkili nekrozla rekürren tümörü ayırtetmede önemli role sahiptir(19).

İyi diferansiye meme kanserlerinde östrojen reseptörü zengindir. ^{18}F -17 β -östradiol ve ^{18}F -16 α -fluroöstradiol (FES) bu amaçla kullanılmıştır. FES sintigrafisinin meme kanserlerinde duyarlılığı %93, özgüllüğü %82 bulunmuştur.

^{18}F -deoksiuridin gibi işaretli ajanlar özellikle teşhiste ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmışlardır. DNA yanında RNA prokürsörleride kullanılmıştır. Örneğin "tritiated thymidine labelling index" iyi bir akım sitometrisi olarak, non-Hodgkin's lenfomanın sürvisini belirlemede kullanılmıştır. ^{11}C -timidin sentezlenmiş ve insan baş-boyun tümörlerinin değerlendirilmesinde çalışılmıştır. Gelecek yıllarda DNA prokürsörleri ile PET imajlamada büyük gelişmelere beklenmektedir.

Hipofiz adenomlarında FDG ve ^{11}C -metionin, prolaktinomada ^{11}C -deprenil (dopamin D-2 reseptörüne bağlanır) kullanılarak başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

^{11}C -karbon monoksit için standartlar üretilmiştir. İnhalasyonla alınan PET tracerler hemoglobine bağlanır ve tedavi öncesi ve sonrasında tümör kan havuzunun değerlendirilmesinde çalışılmıştır. Pozitron yayan ^{124}I ile (t 1/2 4.4 gün) antikorun biyodistribüsyonu üzerine kantitatif olarak çalışılmıştır.

Gupta ve arkadaşları kolorektal kanserlerde PET ile doğruluğu %87, CT ile %65 olarak rapor etmişlerdir(20).

Pankreatik karsinomlarda ^{11}C -triptofan, ^{11}C -metionin ve FDG, hepatomlarda ^{13}N -amonyak ve FDG ile çalışılmıştır.

Melanomun teşhisinde ve özellikle melanom metastazları tespitinde ^{18}F -FDG ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tiroid kanseri, feokromositoma, nöroendokrin tümörler gibi endokrin neoplazmlarda, kas-iskelet neoplazmlarında, genitoüriner neoplazmlarda, lenfomalarda PET kullanılmıştır.

D- POTASYUM VE ANALOGLARININ UPTAKE'İ İLE GÖRÜNTÜLEME

Elde edilebilir iki potasyum radyoisotopu da (K-42 ve K-43) imajlama için idealden uzaktır.

Radyonüklid	Ürün	T 1/2	β saçılımı	Gama enerjisi mEV
K-42	K-41	12.4 h	var	1.52 (%18)
K-43	Ar-40	22.4 h	var	0.36 (%85) 0.63 (%81)

TALYUM-201

İlk olarak 1975'de Lebowitz ve arkadaşları alkali metallerle benzer davranışı ile tümör uptake'ini yayınladılar. ^{201}Tl potasyum analogu ve katyonik radyonüklid olup tek pozitif yükü vardır. ^{201}Tl 'un hücre içine girişinde ileri sürülen en önemli iki faktör transmembran elektropotansiyel gradient ve Na-K ATPaz sistemidir. Hücre içinde Tl ve K uptake'i aynı değildir. Hücre içine girişte potasyum N-K ATPaz'ın bir, Tl ise iki yanına bağlanır. Tl-201 myokarddan K'a oranla daha yavaş temizlenir, bu belkide ATPaz enzimine daha istekli bağlanmasındandır. Hücresel uptake'i oubain, dijital ve furusemid'le Na-K pompası bloke edildiğinden inhibe olur. Tl'un küçük bir kısmı mitokondri ve mikrozomlarda proteinlere bağlı bulunur. ^{201}Tl , ^{67}Ga 'den tümörlerin canlılığını görüntülemeye daha iyi bir ajandır. Tümör hücresinde uptake'i kan akımı, canlılığı, tümör tipi, Na-K seviyesi, Na-K ATPaz sistemi, Co-transport sistemi, Ca iyon kanal sistemi ve hücre membran geçirgenliğine bağlıdır. Bunlardan en önemlisi kan akımıdır.

^{201}Tl 'da en yüksek tümör/background oranı 11-20 dk arasında bulunmuştur. 2 saat süresinde canlı tümörde washoutu % 25 düzeyindedir. Ancak geç imajlarda background düşmesine bağlı olarak imaj kalitesi yükselir(21). Özellikle lenfomada 3-4 saat geç imajları kullanılır.

Yarı ömrü uzundur (73h). Tümör görüntülenmesinde 3-5 mCi verilir. 80 KeV enerjiye sahiptir. Özellikle planar imajlamada yetersiz rezolüsyon bu nedenledir.

Normalde tükrük ve gözyaşı bezlerinde, tiroid, myokard, KC, dalak, böbrek ve splenik alanda, kaslarda tutulumu kullanımını sınırlar. Abdominal, pelvik, baş-boyun ve mediastinal bölge imajlaması güçtür. İntrakranial ve intratorasik lezyonlarda SPECT gereklidir.

Kemoterapi, radyoterapi ve steroid tedavisi ^{201}Tl uptake'ini suprese etmez.

Tonami N. ve arkadaşları 2cm'den büyük 147 malign pulmoner lezyonlu hastada ^{201}Tl duyarlılığını %100, 23 benign pulmoner lezyonlu hastada %69.6 olarak bildirmişlerdir(22). Yine Tonami N. ve arkadaşları akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu metastazlarını değerlendirmede duyarlılığını %71,4, özgüllüğünü %80 ve doğruluğunu %76.5 bulmuşlardır. En küçük 1.5 cm çaplı metastatik lenf nodunu tespit edebilmişler, geç imajlardaki lezyon/kontrateral normal akciğer uptake oranının malign ve benign ayrımında, retansiyon indeksinin ise kanserin histolojik tipi hakkında ilave bilgi verebileceği sonucuna varmışlardır(21).

Tagawa T. ve arkadaşları $^{201}\text{Tl}/^{67}\text{Ga}$ oranını adenokarsinomlarda yüksek (2 ± 1.05) epidermoid (0.47 ± 0.3) ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde (0.37 ± 0.3) düşük bulmuşlardır. Ayrıca adenokarsinom ve büyük hücreli akciğer kanserinin ^{201}Tl uptake'inin ^{67}Ga 'dan daha yüksek bulduklarını rapor etmişlerdir(23).

Oysa Raghep AM. ve arkadaşları bütün küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ^{67}Ga uptake'ini ^{201}Tl 'den daha yüksek bulmuşlardır(1).

Togawa T. ve arkadaşları iki olguda akciğer adenokarsinomunun kemik ve beyin metastazlarını göstermede ^{201}Tl 'u ^{67}Ga 'dan belirgin daha üstün bulmuşlardır. Beyin metastazı bir olguda ^{67}Ga ile izlenmezken ^{201}Tl ile izlenmiştir(24).

Müller IP ve arkadaşları primer akciğer kanserlerinde ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI duyarlılığını benzer, SPECT'i planar imajlamadan belirgin üstün bulmuşlardır(25). ^{201}Tl SPECT'inin malign ve benign pulmoner lezyonların ayrımında ve akciğer kanserli hastaların radyoterapi esnasında ve sonrasında takibinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir(26, 27).

Harris EW. ve arkadaşları kemoterapiyi takiben Hodgkin'li hastalarda oluşabilecek rekürren tümörden timik reboundu (timus bezi büyümesi) ayırmada CT ve ^{67}Ga sintigrafiinin yetersiz olduğunu, bu olgularda bu alanda ^{201}Tl uptake'inin izlenmesiyle rekürrens timik rebounddan ayırmada yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir(28).

Pulmoner kaposi sarkomunda ^{67}Ga scani negatif, ^{201}Tl scani pozitifdir. Lenfomada ikiside pozitif, opportunist enfeksiyonlarda ^{67}Ga pozitif, ^{201}Tl negatifdir. Pnomosistis karini enfeksiyonunda ^{201}Tl scaninde diffüs uptake artışı izlenir.

Aktolun C. ve arkadaşları pulmoner aktinomukozlu bir hastada ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI fokal uptake'ini izlemişlerdir(29). Bir başka çalışmalarında 7 sarkoidozlu hastanın 7'sinde ^{67}Ga ve 6'sında $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI hiler uptake'i izlemişlerdir(30).

Hassan JM. ve arkadaşları malign ve benign lezyonda ^{99m}Tc -sestamibi uptake'ini ^{201}Tl 'e benzer bulmuşlardır(31).

Tonami ve Hisada tiroid ve AC malignansilerinin tespitinde ^{201}Tl -klorid'in avantajlı olduğunu not etmişlerdir(21).

Tümör tespitinde radyotalyum kullanım temeli aşağıda özetlenmiştir.

- 1- Tl-201 klorür nekrotik alanda akümüle olmaz, inflamatuvar alanda bir miktar uptake'i vardır.
- 2- Normal doku ve malignansilerde uptake'i izlenir.
- 3-Subsellüler seviyede tümörlerde mitokondriyal ve mikrozomal fraksiyonda lokalize olduğu not edilmiştir.

Son yıllarda Talyum tümör tespitinde kullanıldığı en önemli alanlar:

- A- Paratiroid adenomunun lokalizasyonu
- B- İntrakraniyal lezyonlar: Rekürren beyin tümörlerinin tespitinde CT'den üstün olduğu, kullanım ve temin kolaylığı nedeniyle PET'den daha çok kullanıldığı rapor edilmiştir.
- C- Tümörlerin mevcudiyetini ve canlılığını belirlemede (tiroid Ca, lenfoma vb.).
- D- Kaposi sarkomu ve AIDS'le ilişkili göğüs probleminde
- E-Periferik kemik ve yumuşak doku sarkomu

Tümörlerde ^{201}Tl kullanım endikasyonları:

- 1-Malign ve benign ayrımında
- 2-Lezyonun malinitesini değerlendirmede
- 3-Kemoterapinin etkisini belirlemede ve tedavinin değerlendirilmesinde
- 4-Lezyonda fibroz doku veya nekroz gelişimi ile rekürrensi ayırmada.

^{201}Tl 'un sınırlı endikasyonları:

- a-Meme kanseri
- b-Mediastinal lenfoma
- c-AC karsinomu
- d-Baş boyun kanserleri

^{201}Tl sintigrafisinin endike olmadığı tümörler

- a-Abdominal ve pelvik tümörler
- b-Spinal kord ve vertebranın kemik ve yumuşak doku tümörleri

^{99m}Tc-SESTAMİBİ (^{99m}Tc-Six methoxyisobutyl isonitrile)

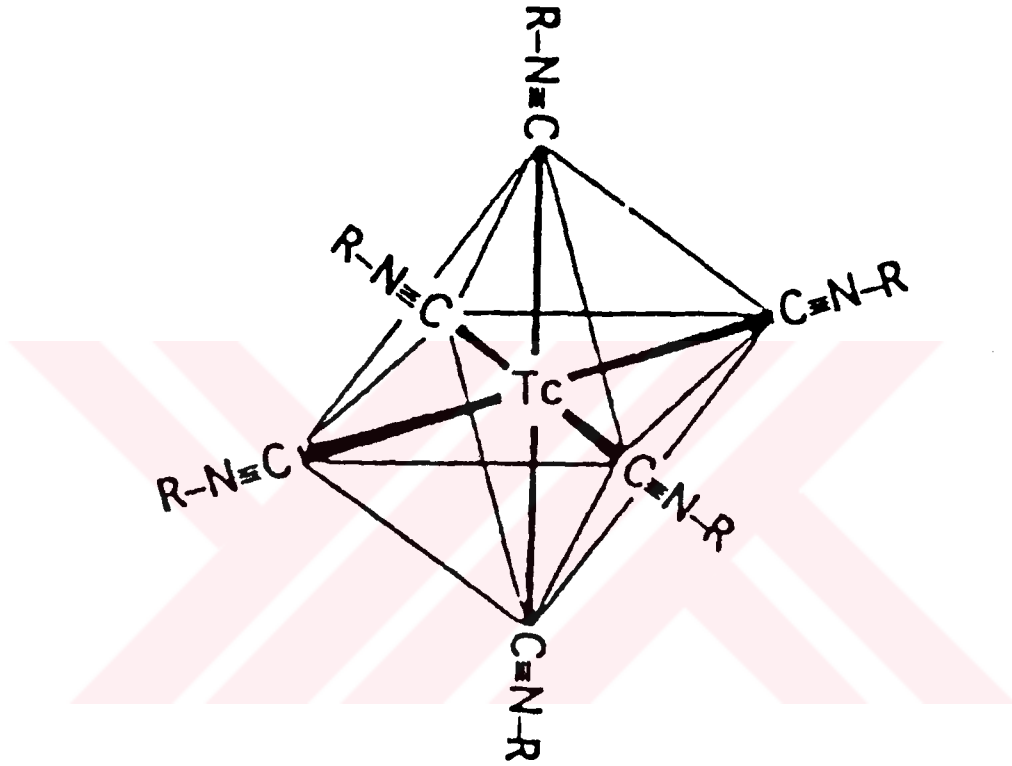
Miyokard perfüzyon imajlamasında kullanılmaktadır. Lipofilik kationik ajandır. Miyosellüler membranı pasif difüzyonla geçer ve mitokondri içinde sitozol fraksiyonunda lokalize olur(32). ²⁰¹Tl uptake'i ^{99m}Tc-sestamibi uptake'inden %20-30 azdır. Washout'u yavaştır. Melon ve arkadaşları ²⁰¹Tl ve ^{99m}Tc-sestamibinin bölgesel kan akımı doku uptake'lerini karşılaştırmış ve ²⁰¹Tl doku aktivitesini daima ^{99m}Tc-sestamibi aktivitesinden yüksek bulmuştur. Oubain tedavisi sonrasında Tl uptake'i %40-60 düşerken sestamibi uptake'i değişmemiştir. Bu ^{99m}Tc-sestamibi uptake mekanizmasının Na-K-ATPaz'dan bağımsız olduğunu gösterir. Hücre kültüründe mitokondrial depolarizan ajanı CCCP (carbonylcyanide m-chlorophenylhydrazine) ile tedavi edilmiş hücrelerde intrasellüler sestamibi uptake'i belirgin azalır(32). Bu nedenle ^{99m}Tc-MIBI etki mekanizmasına "kationik-lipofilik mitokondri membran stabilizatörü"de denmektedir.

İntravenöz enjeksiyondan sonra kandan hızla temizlenir. 10. dk'da enjekte edilen dozun sadece % 2,6'sı, 30. dk'da %1,1 i hala sirkülasyondadır. Tl'a benzer şekilde uptake'inde kan akımı en önemli faktördür. Hücre içine geçişinin pasif difüzyonla yani hücre ve mitokondri membranında konsantrasyon ve potansiyel gradiente bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Beenlands ve arkadaşları sitokrom C oksidaz inhibitörü ve Triton X-100 ile sestamibi uptake'inin azaldığı ve klirensinin arttığını göstermişlerdir. Temel atılımı karaciğerden hepatobiliyer sistemledir ve oldukça hızlıdır. Akciğer sestamibi uptake'i minimaldir. Klinik kullanımda perfüzyon ve doku canlılık ajanıdır(32). Eksperimental çalışmalarda insan karsinom hücre kültüründe, normal hücrelere oranla sestamibi uptake'i belirgin artmıştır(33). Radyoterapinin ^{99m}Tc-MIBI hücresel uptake'ini azalttığı izlenmiştir(31).

^{99m}Tc-Hexamibi ile yapılmış faz 1 çalışmalar miyokard imajlaması için bu ajanın tercih edilir biyolojik özelliklerini (hızlı kan klirensi, yeterli myokard uptake'i, makul myokard/background oranı) göstermiştir. Exersiz ^{99m}Tc-Hexamibi imajları ²⁰¹Tl imajlarına eş ve sıklıkla daha kalitelidir. Rest imajlarında ²⁰¹Tl'dan daha fazla karaciğer uptake'i vardır. Temel olarak myokard hücreleri sitozol fraksiyonuna bağlanır. Eksperimental çalışmalarda belirgin redistribüsyonunun olmadığı gösterilmiştir(34).

^{99m}Tc-sestamibi akciğer, tiroid, meme kanserinde, malign timoma, Burkitt lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, renal hücreli karsinom, osteosarkom, yumuşak doku sarkomu, Ewing sarkomu, beyin tümörü ve noroblastom gibi malign tümörleri tespit için kullanılmıştır(36,37). Tutuş A. ve arkadaşları primer akciğer kanserlerinde duyarlılığını % 90 olarak bildirmiş(38).

Tiroid kanserlerinden mediastinal ve pulmoner metastazları belirlemede duyarlılığı %93 olarak yayınlanmıştır. Bazı araştırmacılar tiroid kanserlerinde ^{99m}Tc -MIBI uptake'ının TSH uyarısından bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Paratiroid adenomunu ^{99m}Tc -MIBI ile başarıyla lokalize edebilmektedir(39). Caner B. ve arkadaşları malign ve benign tümör ayırımında tümör/ kontrilateral uptake oranlarının istatistiksel olarak farklı olduğunu ($p<0.0005$) ve tedavi sonrası MIBI uptake'ının tedavi etkinliğinin iyi bir yansıtıcısı olduğunu bildirmişlerdir(40).



Şekil 3: Tc-99m sestamibi'nin yapısı(35)

E- AKTİF TRANSPORT MEKANİZMASI İLE GÖRÜNTÜLEYENLER

En iyi örnek iyi diferansiye tiroid kanserlerinde radyoiyot transportudur. Bu özellik bütün tiroid malignansilerinde görülmez. Biyopside iyi diferansiye tiroid kanseri teşhisi konan hastaya total tiroidektomi yapılır. Tiroid hormonları vermeye başlamadan önce ve operasyondan kısa süre sonra 5 mCi ^{131}I -sodyum iodide oral verilir. 24 ve 48 saat sonra tüm vücut imajı alınır. Foliküler ve papiller tiroid karsinomunda belirgin uptake izlenir. Muhtemelen medüller tiroid karsinomunda da radyoiyot konsantrasyonu bulunabilir.

F- ^{131}I -MIBG (^{131}I -Metaiodobenzylguanidine)

Metaiodobenzilguanidin bir noradrenalin analogudur. İlk olarak Michigan Üniversitesinde sentezlenmiştir. Guanethidine'in guanidine grubu ve bretilyumun benzil grubunun kombinasyonundan oluşur. Adrenal medullada hücre membranında veya membran civarında aktif trasportla, sodyum ve enerjiye bağımlı (tip 1) uptake sistemi vardır. Birikimi hücre granüllerinde, bileşiğin transferi ise sinaptozomlarda vuku bulur. Nöral crest tümörleri ve ilişkili malignensiler bu birikim granüllerine sahiptir.

İmajlama iki gün öncesinden 7 gün sonrasına kadar 2 mg/kg/gün potasyum iyodid (lugol) sature solusyonu ile tiroid uptake'i bloke edilir. İmajlamada genellikle 0.5-1 mCi/1.7 m² ^{131}I -MIBG iv verildikten 24., 48. ve lazımlıysa 72. ve 120. saatlerde tüm vucut sintigrafisi alınır. İdeal bir imajlama için en erken süre iv. verildikten 17 saat sonradır.

Hoefnagel CA nöral crest tümürlü 2400 vaka üzerinde çalışmış ve MIBG sensitivitesini nöroblastomada % 91, feokromositomada % 88, karsinoidde % 69, medüller tiroid karsinomunda % 34 ve diğer nöral crest tümörlerinde % 40 olarak rapor etmişlerdir(41). MIBG nöroblastoma ve feokromositoma lokalizasyonunda duyarlıdır ancak diğer nöral crest tümörlerinde efektif değildir.

G- İODOKOLESTEROL

Adrenal korteks lipitten zengin olup bunun içinde kolesterol ve derivelerinin içeriği yüksektir. Kolesterol birçok adrenal hormon sentezinde anahtar role sahiptir. Cushing sendromunda adrenallerden aşırı glukokortikoid üretilir. Hipofiz supresedir ve otonom alanlar bu radyofarmasotiklerle tespit edilir.

Diğer olgularda ise aldosteron sekrete eden tümörler gibi otonom alanları belirlemek için, eksternal hormon verilerek hipofiz suprese edilen hastalarda imajlama kullanılır. Çoğu olguda CT kitleyi tespit ederken, sintigrafi fonksiyonu gösterir.

H- MELANOM LOKALİZASYONU

Melanin prokürsörü tirozinin birçok radyoişaretli analogu ve tirozinaz inhibitörleri çalışılmıştır. Başlangıç çalışmalarında çok umut verici iodobenzamid analogları tanımlanmıştır. Uptake ve bağlanma mekanizması henüz açık değildir. Son yıllarda John ve arkadaşları işaretli bileşiklerin sentezini geliştirmişlerdir(42).

VI- RESEPTÖR VEYA HÜCRE YÜZEYİNE BAĞLANMA İLE GÖRÜNTELEYEN AJANLAR ($\pm$ INTERNALİZASYON)

A- GALYUM 67 VE TRANSFERRİN METABOLİZMASI

Edwards ve arkadaşları lenfoma ve diğer tümörlerde ^{67}Ga -sitrat akümülyasyonunu göstermişler ve bu konuda çalışmalara öncülük etmişlerdir. Tümörlerdeki ^{67}Ga -sitrat konsantrasyonu spesifik değildir. Pek çok inflamatuvar bölgede akümüle olur. ^{67}Ga -sitrat kan ile inkübe olduğunda iki major bağlanım bölgesi vardır, lokositler ve transferrin. Hücreler ve solubl komponentlerde dağılımı vardır(43). Sirkülasyondaki polimorfonükleer lokositlerin kaybolduğu 2 hastada inflamasyon alanında ^{67}Ga -sitrat akümüle olmuştur. Diğer kanallar ^{67}Ga -sitrat distribüsyonuna yeterlidir(44). ^{67}Ga -sitrat'ın transferrine bağlanması ve tümör hücresine müteakip atışmanı, belkide demir metabolizmasıyla ilişkilidir. Fe-trasferrin, transferrin reseptörüne bağlanır. Birçok hücrenin içerdiği laktoferrin transferrinden daha fazla ^{67}Ga bağlama afinitesine sahiptir. Göğüs sekresyonunda, karaciğer ve dalakta, polimorfonükleer lokosit ve nazofaringeal sekresyonda, ^{67}Ga bağlayan konsantrasyonda laktoferrine sahiptir. Karaciğer ^{67}Ga uptake'i için referans organdır. Karaciğerdeki uptake'i bir çok durumda azalabilir. Kemoterapi sonrası ve transfüzyon bunlara örnektir. Verilen stabil galyum da aynı durumu oluşturur.

Tümörün ^{67}Ga -sitrat ile görüntülenmesinde bir çok problem vardır. Kan komponentlerine bağlanması yüksek olduğundan background aktivitesi artmıştır. Karaciğer ve barsakta ^{67}Ga uptake'i abdominal bölge malignensilerini tespitte duyarlılığı azaltır. Lenfoma ve hepatoma yüksek uptake'e sahipken, diğerlerinde duyarlılık az veya minimal düzeydedir. Bu durum internal depolar ve transferrin reseptör içeriğiyle ilişkili olabilir.

B- YÜZEY ANTİJENLERİNE KARŞI İŞARETLENMİŞ MONOKLONAL ANTİKORLAR

1948 de Pressman ve Keighley fare böbreğine karşı geliştirilen antikoru radyonüklidle işaretlediler ve işaretli antikorum böbreğe yerleştiğini gösterdiler(45). Bundan sonra radyonüklidle işaretli antikorlar hayvanlarda tümör lokalizasyonu ve tedavisinde araştırma amacıyla kullanılmaya başlandı. CEA gibi tümör antijenlerinin bulunması ile bu metodla tümöre daha özgü antikorlar kullanılmaya başlandı(46). Goldenberg ve arkadaşları işaretli Anti-CEA antikoru hastalara enjekte edip tümörü gama kamera ile görüntülediler(47).

Köhler ve Milstein'in geliştirdikleri Hibridoma teknolojisine göre fareler önce protein, hücre veya hücre membranı gibi antijenik maddeler ile immunize edilirler. Farede antikorlar oluşuktan sonra dalağın B lenfositleri izole edilir ve bunlar myelom hücreleri ile füzyon sonucu birleştirilerek hibridom hücreleri meydana getirilir. Hibridom hücreleri hypoxantin aminopteridine thymidin'den oluşan kültür ortamında özel olarak üretilir. Füzyona uğramayan lenfositlerle myelom hücrelerinin bu ortamda yaşamaları mümkün değildir. Hibridom hücreleri B lenfositleri gibi antikor üretirlerken myelom hücreleri gibi de sınırsız bir şekilde çoğalırlar. Daha sonra belli seleksiyon metodları ile klonlar birbirinden ayrılarak monoklonal antikorlar elde edilir.

Erb ve arkadaşlarının tanımladığı C-OU1, bir human-human hibridoma antikoru olup kolon tümörlerinde bir antijene spesifiktir. Hibridoma insan lenfoblastoid hücreleri ile lenfositin füzyonuyla üretilmiştir. USA Food and Drug Administration (FDA)'e göre kullanım izni verilmiş ilk işaretlenmiş monoklonal antikor CYT-103 adında olup bu bir modifiye B72-3 antikorudur (OncoScint, Cytogen Corporation). Reilly ve arkadaşları ¹³¹I ile işaretli B72-3 antikoru ile kolon kanserinde % 85, over kanserinde %95, meme kanserinde % 70 duyarlılık bildirmişlerdir(48).

Target antijen (TAG-72) kolon tümörlerince oluşturulur ve kolon kanserli hastaların % 60'ında kanda bulunabilir.

Monoklonal B73-2 over kenseri tedavi etkinliğini değerlendirmesinde radyoyitrium (⁹⁰Y) ile işaretlenmiştir.

Feggi ve arkadaşları malign melanomlu 135 hastada ^{99m}Tc işaretli anti-melanom f(ab)₂ fragmenti kullanarak çalışmışlardır. Prosedürün iyi tolere edildiği, ancak lenf tutulumunun tespitinde duyarlılığın % 60.5 olduğunu bildirmişlerdir(49).

C- RADYOİŞARETLİ HORMONLAR VE RESEPTÖR BAĞLANMASI

Her hücrenin yüzey reseptörleri vardır. Reseptörün sirkülasyondaki hormonları bağlamasının bazı avantajları vardır.

Hormona cevabın yetersizliğinin sık sebebi hücresel bağlanma alanındaki defektir. Ailesel insüline rezistans tanımlanmıştır ve genellikle bu durum hormon bağlanımıyla alakalı reseptör mutasyonu ile ilişkilidir. Cüceliğin Laron tipinde büyüme hormonu yeterli miktarda üretilir fakat hücrelerde reseptör defekti mevcut olduğundan hücrelerde radyoişaretleli hormon bağlanmasında azalma izlenir(11).

Tümörde reseptörün aşırı mevcudiyeti veya fonksiyonu tümör imajlamasında çalışılmıştır. Örneğin zarar görmemiş tirotropin reseptörlerinin insan tiroid kanser hücrelerinde belirgin bir şekilde olduğu rapor edilmiştir(11).

Somatostatin çeşitli fonksiyonları olan bir peptittir. Hipofiz hormonlarından büyüme hormonu ve TSH sekresyonunu inhibe eder. Aynı şekilde gastrointestinal sistem hormonları olan insülin, glukagon, vasoaktif intestinal polipeptit (VIP) ve sekretininde sekresyonunu inhibe eder. Somatostatinin çeşitli hayvan tümörlerini engellediği gösterilmiştir. Somatostatin reseptörleri bazı insan tümörlerinde (primerinde veya metastazında) mevcuttur. Noroendokrin tümörler (hipofiz adenomları, karsinoidler, feokromositoma, medüller tiroid karsinomu vb.), lenfoma ve santral sinir sistemi tümörleri (astrocitoma, noroblastoma, meningioma) somatostatin reseptörlerine büyük oranda sahiptir. Meme ve over tümörlerinin sadece yarısında bu reseptörler izlenmiştir. Ancak prostat ve pankreatik tümörlerde somatostatin bağlanımı açığa çıkarılamamıştır. Radyoindium işaretli somatostatin analogları malign lenfoma ve noroendokrin tümörlerde çalışılmıştır(11).

Meme, ovaryum ve erkek üreme sistemi tümörlerinde östrojen ve progesteron reseptörleri gösterilmesinden beri bu bileşiklerin radyoişaretleli analogları üretilmesine büyük gayretler sarfedilmiştir. Örneğin ¹⁸F işaretli östrojenler ve progesteron analogları reseptöre bağlanan ajanlar olarak tanımlanmıştır. Bu bileşikler tümörlerin reseptörden zengin bölgelerine terapötik radyasyon vermeye uyarlanmıştır. Tamoksifen adlı antiöstrojen ajan, östrojen benzeri karakteri olduğundan meme kanserlerinin hormonal tedavisinde kullanılmıştır. Tamoksifenin halojenlenmiş analogları sentezlenmiştir fakat sintigrafide oynadığı rol açık değildir.

D- İŞARETLENMİŞ İNTERLÖKİNLER VE LÖKOSİTLER

En sık kullanılan radyofarmosotikler ^{111}In -hydroxyquinoline ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO'dur. Basitçe işaretlenmiş hücrelerin tümör dokusunda migrasyonu ile ilgili her hangi bir spesifik özellik bildirilmemiştir. Stratejilerden biri yaşayan tümörde işaretlenmiş lokositlerle çalışılmıştır.

1- Tümörü infiltre etmiş lenfositler ('tümör infiltre eden lenfositler' veya TILs) tümörlerin antijenlerinin birine veya çoğuna duyarlılanmıştır. İşaretlenmiş TILs tümör işaretlemede çalışılmıştır. TILs'ın tümör kesitlerinde ve girişimsel kolonizan proseslerden elde edilmiştir. TILs ile tümör tedavisine yönelik çalışmalar yapılmıştır.

2- Bir diğer araştırma, tümörlerin immün tespitinde periferik kandan lenfositlerin ayrımıyla olmuştur. İnterlokın 2 mevcudiyetinde lenfositler proliferere olup işaretleme sonrasında aktive edilmiş lenfositler reinjekte edilerek imajlama sağlanır. Tümör tedavi ve tespitinde interlokın 2 ve mitojenler hala tartışmalıdır.

3- Lenfositler reseptörlere sahiptir. Örneğin nötrofiller N-formil peptitler için bağlanım bölgelerine sahiptir. N-formil peptit analogları bu açıdan çalışılmıştır. İodinatlanmış tirozin molekülde fenil alaninle yer değiştirmiştir. ^{75}Se -selenometionin analogları ile de çalışılmıştır. Ancak temel problem, aktive lokositlerin tümöre çekildiği gösterilememiştir.

4- İmmunositimatuar peptitler insan sütünden izole edilebilir. Gly-Leu-Phe polimorfonükleer lokositlere ancak Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Try sadece monositlere bağlanır.

5- Signore ve arkadaşları ^{123}I ile interlokın 2'yi işaretlemişlerdir. İşaretli interlokın-2 pankreatik lenfoid infiltrasyonlu sıçanlarda pankreasta yüksek konsantrasyonda olduğu izlenmiştir. İnterlokın 2 aktive edilmiş hücrelerin çoğunun tümöre sitotoksik olduğu söylenebilir.

E- LİPOZOMLAR

Lipozomlar lipit vesikülleridir. Aköz solüsyonlar taşırlar. İntravenöz verildiği zaman retiküloendoteliyal sistemde tutulurlar ve tümöre akümüle olan miktarı azalır. RES tutulumu az veya olmayan preparatlara yönelik pek çok araştırma vardır. Örneğin Oku ve arkadaşlarının tanımladığı palmitil-glukronid modifiye edilmiş, 'RES'den kaçman lipozomlar' olarak tanımlanmıştır. Ancak kandan klirensi belirgin gecikmiştir(50). Kubo ve arkadaşları içinde ^{111}In -EDTA'lı ionofor içeren lipozomların kandan temizlenmesinin hızlı olduğunu bildirmişlerdir(51).

F- MİTOJENLER

Radyofarmasötiklerle tümör imajında mitojenlerin kullanımı yeni ve deneysel düzeydedir.

VII- MİKST HÜCRESEL BAĞLANMA

Antineoplastik ajanların işaretlenmesi bu gruba girer. Bu tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Antineoplastik ajanlar, mümkün veya güncel olan radyoaktif işaretleyici ve kullanım yeri veya zorlukları(11).

Antineoplastik ajan	İşaret	Kullanım Yeri veya Zorlukları
Bleomisin	⁵⁷ Co	Meme kanserinde kantitasyonu yayınlanmıştır. Fe-115 ilede işaretlenmiştir.
İyododoksorubisin	¹²³ I ¹²³ I	Antrasiklinle insan malignansileri tedavisinde kullanılmışlardır. İyododoksirubisin bileşiklerinden daha az kardiotoksiktir. İyododoksirubisine direnç gelişir.
Cis-Diamine-Dicoproplatinum	^{193m} Pt ^{193m} Pt	Tümörde akümüasyonu azdır.
5-florourasil(5FU)	¹⁸ F	Uptake’i 5FU’e cevaplı tümörlerde daha yüksektir.
İyododoksiüridin	¹²³ I ¹³¹ I	Halojenlenmesi problemlidir.
İyodoaminopterin	¹³¹ I	İlk gama ışını işaretli enzim inhibitörüdür (folat redüktaz).
Rutheniyum	Ru	Tümör DNA’sına bağlanır. Antineoplazik etkili Pt bileşiklerinin Ru analogları biliniyor.
Adriamisin-Fe (+3)	⁵² Fe ⁵⁹ Fe	Sadece in vitro kullanılmışlardır.
Büyüme faktörleri	¹²³ I ve ¹³¹ I	
Protein için işaretleyiciler	¹¹ C (Pt)	C-11 forbol esterleri ve Pt işaretli etanolaminli bileşikler tanımlanmıştır.
In-Manganez metalloporfirin	¹¹¹ In	Porfirinlr çoğu malign tümörler için afiniteye sahiptir.
Boronatlanmış bileşiklerin aktivasyonu	B	boronik asitlerin insan tümörlerinde uptake’i izlenmiştir.Mekanizması açık değildir.
DMSA	^{99m} Tc (V)	Birçok tümörde lokalize olur. Bu durum belki fosfat iyonuna benzerlikle ilişkili olabilir.
İfosfamidin analogları	Bromin Br	
Amino asitler	⁷⁵ Se ¹⁸ F	İlk olarak Se-75 işaretliler kullanılmıştır ancak Se-75 yarı ömrü çok uzundur. Son yıllarda çok sayıda florinatlanmış amino asid tanımlanmıştır.

GALYUM RADYOFARMASÖTİKLERİ

Galyum 1875'de keşfedildi. 1940'larda nükleer denizaltılarda çalışanlarda Galyum toksikolojisi üzerine çalışmalar başlatıldı. Hayvan deneylerinde Galyum-72 distrübisyonu araştırıldığında kemikte belirgin derecede lokalize olduğu izlendi. İlk olarak metabolik kemik hastalıklarının teşhis ve tedavisinde kullanılmıştır. Bu nüklidle klinik çalışmalar görüntüleme kalitesi düşük olduğundan ve yarılanma süresi uzun olduğundan sonlandı. 1953'lerde çalışmalar fizik özelliği daha uygun olan ^{67}Ga 'ye yöneldi. Ancak reaktör ürünü ^{67}Ga , ^{71}Ga ve ^{72}Ga içeriyordu. ^{71}Ga 'in yumuşak doku tutulumu yüksekti. Oysa siklotron ürünü, ^{68}Zn 'den elde edilen ^{67}Ga 'nin biyodistrübisyonu farklı patern göstermekteydi. ^{72}Ga ile karşılaştırıldığında uptake hızı ve kemikte serbest ^{67}Ga taşıyıcılarının depolanım derecesi azaldı, karaciğer ve diğer yumuşak dokularda lokalizasyonu büyük oranda arttı, kandan klirensi yavaşladı, reversal üriner ve fekal ekskresyon paterni vuku buldu.

1962'de Brookhaven Ulusal Laboratuvarında ^{68}Ga jeneratörü geliştirildi. 1965'de Oak Ridge ve arkadaşları kısa yarı ömürlü ve hızlı kan klirensi olan ^{68}Ga ile ^{85}Sr arasında kemik imajlama ile ilgili araştırmalarında bazı avantajları tespit edildi.

Serbest ^{67}Ga taşıyıcılı ilk birkaç araştırmadan biri, Hodgkin hastalıklı bir hastadan lenf nodlarının tutulumunda yoğun lokalizasyonu izlendi. Kısa süre sonra yumuşak doku tümörlerinde ve inflamatuvar proseslerde ^{67}Ga tutulumu gösterilmiştir. Bu durum ^{67}Ga tutulumunu nonspesifik olduğunu göstermektedir.

GALYUM-67 SİTRAT ÜRETİMİ

^{67}Ga , çinkonun siklotron bombardımanı ile üretilir. Radyasyonlanmış hedef, HCl'de erimiştir ve galyum, çinko ve diğer kirliliklerden isopropil eter ile ayrıştırılır. Galyum 0.2 M HCl'de tekrar eritilir. NaOH ile pH 7.2'ye yükseltilir ve %0.4 sodyum sitrat ilavesiyle sitrat kompleksi şekillenir. Ga-sitrat komplekslerinin şekillenim derecesi ve sitrat konsantrasyonunun bir fonksiyonudur. pH düşük veya sitrat konsantrasyonu %1'den yüksek olduğunda şelasyon vuku bulur. Ga-67 sitratın radyokimyasal temizliği piridin:etanol:su oranı 1:2:4 olacak şekilde geliştirilmiş Whatman No:1 kağıdında ayrılabilir. Ga-sitrat Rf 0.9, gallat kirliliği Rf 0.6, galyum hidroksit RF 0.0 verir.

GALYUM-67'NİN ÖZELLİKLERİ

^{67}Ga 1.001 MeV geçiş enerjisiyle ve ^{67}Zn 'ye elektron yakalama ile dikey olur. Pozitron bozunumu yoktur. Yarılanma ömrü 78.25 saattir.

93 keV (%38)

185 keV (%24)

300 keV (%16)

394 keV (% 4)

Ga-67 için sebatkar spesifik gama saçılımı 1 cm'de 1.6 R/hr/mCi dir. Kurşunda yarı değer veren kalınlığı 0.04 mm'dir.

GALYUM-67'NİN BİYOLOJİK DAĞILIMI

İv. verildikten sonra kan klirensi üç aşamada izlenir. % 48'i 30 dk. yarı ömründe, % 12'si 4 saat yarı ömründe, % 38'i 38 yarı ömürle uzaklaşır. 24 saatte %20'si, 48 saate %10'u, 72 saatte %5'i hala kandadır. İv kana verildikten sonra hızla başta transferrin olmak üzere serum proteinlerine bağlanır. Transferrin bir β globulin olup 77000 daltonluk molekül ağırlığı vardır ve molekül başına 2 galyum iyonu bağlama kapasitesine sahiptir. İnjekte edilen Galyum'un yaklaşık % 80'i proteinlere bağlanır. Proteine bağlanım bir çok faktörden etkilenir. İn vitro büyük miktarda sitrat bağlanmasını azaltırken, in vivo serumda dilüe olduğundan bu belirgin değildir. ^{67}Ga ile verilen sodyum sitratın 5-500 mg'ı biyodistribisyonu belirgin değiştirmez. Genelde transferrin Fe veya Scandium ile satüre olduğundan Galyum'un kan klirensi ve üriner atılımı çok hızlanır ve Galyum dağılımı yumuşak dokudan kemiğe kayar. Aneminin indüklenmesi veya apotransferritin verilmesiyle Galyum'un proteine bağlanımının artışı revers etki oluşturur ki background aktivitesi artar ve tümör aktivitesi düşer.

Galyum böbrek, karaciğer ve barsaklardan ekskrete edilir. İntravenöz verildikten sonra ilk 24 saatte idrarla yaklaşık % 15-25'i ekskrete edilir. 7. günde %26'sı idrarla, % 9'u fecesle atılırken, % 65'i plazma ve vucut dokularında bulunur. Uzun süreli retansiyon çalışmaları göstermiştir ki ekskresyonun birinci komponentinin (%17'si) yarı ömrü 30 saat, uzun komponentinin (%83'ü) biyolojik yarı ömrü 25 gündür. Yavaş ekskresyon, imajlama öncesinde 2-3 gün beklemek için en önemli nedendir. Uzun süreli barsak aktivitesi, abdominal abse lokalizasyonunda ^{67}Ga kullanımının major dezavantajıdır. Bu nedenle abdominal imajlama öncesinde laksatifler kullanılır.

Galyum lokalizasyonunda temel organlar adrenal bezler, karaciğer, dalak, böbrekler, iskelet, kemik iliği ve barsaklardır. Bir mCi ^{67}Ga tek doz iv verildikten sonra dokuların radyasyon absorbe ettiği doz tablo 5’de sunulmuştur.

24 saat sonra böbrek aktivitesi genellikle dağılmıştır. Öbür yandan lakrimal bezlerde, nasofaringiyal dokuda, (gebelik, oral kontraseptif, östrojen ve progesteron kullanımında) memelerde, siyaladenit nedeniyle radyasyon tedavisi uygulananların tükürük bezlerinde radyotracerlerin tutulumu gösterilmiştir. Bir çalışmada da plasentada lokalize olduğunu göstermiştir(54).

Bir çok normal dokuda laktoferrin yüksek konsantrasyonu, bu dokularda Galyum lokalizasyonlarından sorumlu olduğuna inanılır. Transferrine benzer bir proteindir ve Galyum bağlama kapasitesine sahiptir. Hem laktoferrin, hemde transferrin karaciğerde metabolize olur. Bu durum galyum aktivitesinin karaciğerde yüksek konsantrasyonunu açıklayabilir.

Normal dokularda ^{67}Ga konsantrasyonları tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 5: Bir mCi ^{67}Ga -sitrat tek doz iv verildikten sonra dokuların radyasyon absorbe ettiği doz(52)

DOKU	^{67}Ga (rad/mCi)
Mide	0.22
İnce Barsak	0.36
Üst Kalın Barsak	0.56
Alt Kalın Barsak	0.90
Overler	0.28
Testisler	0.24
Böbrekler	0.41
Karaciğer	0.46
Kemik iliği	0.58
İskelet	0.44
Dalak	0.53
Total vucut	0.26

Tablo 6: 70 kg vucut ağırlığı gözönüne alınarak iv verildikten 3 saat- 23 gün sonra normal dokularda ⁶⁷Ga konsantrasyonları(53).

	% Verilen Aktivite/kg	
	Ortalama	Range
Dalak	4.1	0.4-10.2
Böbrek korteksi	3.8	0.7-8.4
Adrenaller	3.8	0.6-11.5
Kemik iliği	3.6	0.7-9.9
Karaciğer	2.8	0.6-5.2
Böbrekler	2.7	0.6-6.2
Kemik	2.6	0.04-9.2
Böbrek medullası	2.0	0.4-6.5
Jejunum	1.9	0.6-4.5
Kolon	1.6	0.3-5.2

TÜMÖR VE ABSELERDE GALYUM LOKALİZASYON MEKANİZMASI

Mekanizma açık değildir. Bir çok mekanizma öne sürülmüştür. Galyum bağlı proteinin endositozu, tümör hücre membranının hiperpermiabilitesi nedeniyle difüzyon veya tümör hücrelerinde laktoferrin ile Ga-67 bağlı transferrin değişimi öne sürülmüştür. Galyumun kan klirensinin nasıl olduğu ve tümör hücresine hangi mekanizma ile girdiği açık değildir ancak bu durum galyum kimyasıyla ilişkili olabilir. Fizyolojik pH'da, serbest veya şelatlanmış Galyum teorik olarak hidroksit şekline hidroliz olur. Nötral partiküllerde plazma hücre membranından difüzyonda şarj bariyeri (eğer tümör hücresi hiperpermiabl ise) yoktur. Bu durumda sitoplazmaya girer ve Galyum partikülleri lizozomal membranlardan difüze olabilir. Bir yandan lizozomda mevcut göreceli yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu pozitif yüklü Galyum iyonları içinde nötral hidroksid partiküllerine dönüşebilirken, geri difüzyon engellenmiştir. Çünkü Galyum lizozomal proteinlere bağlanmıştır.

Subsellüler doku fraksiyonları çalışmalarında Galyumun lizozomlarla ilişkisi gösterilmiştir. Halbuki diğer çalışmalarda tümör dokusunda lizozom gibi organeller, izole hücrelerden daha homojen olduğu izlenmiştir.

Hammarsley ve Zivanovic invitro rejenerasyondaki KC hücresinde hücre siklusu G2 ve protein sentezleyen fazında ^{67}Ga -sitrat uptake'ının arttığını izlemişlerdir(55). KC'de olduğu gibi normal dokuda lizozomlarda lokalize olur. Hayvan tümörlerinde ^{67}Ga lizozom benzeri cisimlere bağlanır ki bu bağlanım normal dokudaki bağlanım alanından farklıdır.

İnflamasyon alanında ^{67}Ga 'nin lokalizasyon mekanizması açık değildir. ^{67}Ga 'nin lokositlere bağlandığı ve ardından bağlı lokositlerin inflamatuvar lezyona göçtüğü ve burada lokalize olduğu hipotezlenmiştir. Her iki mekanizmada mümkündür. İddia edilmiştir ki transferrine bağlı ^{67}Ga lokosit içine girip intrasellüler laktoferrine bağlanır(54). Laktoferrinin transferrinden daha fazla ^{67}Ga bağlama kabiliyetine sahiptir. Nötrofilik lokositlerde daha fazla laktoferrin bulunur. Ayrıca absedeki bakteri içinde yüksek Galyum konsantrasyonu, bakterilerin Galyum'u alabilmesinden dolayıdır(76).

Eksperimental çalışmalar laktoferrin gibi diğer demir bağlayan substantlarda da ^{67}Ga lokalizasyonu gösterilebilmiştir(54). Ferritin ve sideroforların ^{67}Ga 'ye afinitesi gösterilmiştir. ^{67}Ga 'ye ilgileri sıralaması şöyledir. Sideroforlar> ferritin> laktoferrin> transferrin.

Kemoterapi ve radyoterapi tümör ^{67}Ga uptake'ini azaltır (56,57). Bu durum insan ve hayvanda transferrine Fe bağlanımı ile (dolayısı ile Ga yerdeğişimi ile) ilişkili olabilir. Kemik iliği demir uptake'i radyasyon sonrası azalır. Çeşitli kemoterapötik ajanlar, metotreksat, flurourasil, aktinomisin D, hidroksiüre, galaktoflavin ve nitrojen mustard, muhtemelen farklı mekanizmalarla, benzer etkilere sahip oldukları izlenmiştir. Scandium ve gadolinyum kontrast ajanların ^{67}Ga biyodistribüsyonunu değiştirdiği yayınlanmıştır. Son uygulanan kürden sonra genellikle 3-4 hafta false negatif sonuçlara sebep olabilir.

İmajlama öncesinde Fe preparatı enjeksiyonu tümör uptake'inden daha ziyade doku uptake'ini düşüreceğinden sintigrafi daha iyi olabilir.

Primer akciğer tümörlerinde yalancı negatif ^{67}Ga sintigrafisi yayınlanmış sebepleri 2cm'den küçük tümör alanı, karaciğere yakın sağ akciğerde lokalizasyonu, tümör dejenerasyon ve nekrozu, hidrotoraksla ilişkisi veya küçük tümör çevresinde pnomoninin küçük odak olmasını içerir. Sternum ve vertebral kolonda yüksek background aktivitesi planar imajlamada mediastinal anormalliklerin tespitini zorlaştırır(1).

170 hastalık bir seride Hodgkin lenfomada % 93, Non-Hodgkin lenfomada %89 duyarlılık ve % 100 özgüllük bildirilmiştir.

Antikonvülsan tedavi alan (fenitoin gibi) hastalarda lenfadenopati olmadan lenfoma benzeri imaj alınabilmektedir. Steroidler, santral sinir sistemi tümörlerinde radyogalyum tutulumunu suprese eder. Siklofosfamid, vinkristin, busulfan, bleomisin gibi ilaçları interstisyel pulmoner fibroz nedeniyle alan hastalarda radyogalyumun akciğer uptake'i anormal görülmüştür.

⁶⁷Ga tümör uptake'i 24. saatte maksimumdur. Ancak kan ve diğer dokularda klirensi tümörden daha fazla olduğundan tümör imajı en iyi 48.saat ve daha geç imajlarda alınır. ⁶⁷Ga'nin %5-9'u kolona ekskrete edilir.

İsrail ve arkadaşları tedavi edilmiş lenfomada rezidüel kitle tespitinde ⁶⁷Ga sintigrafisinin duyarlılığını lenfanjiografi ile aynı bulmuş fakat lenfanjiografide %9 yalancı pozitiflik varken, ⁶⁷Ga sintigrafisinde yalancı pozitiflik izlenmemiştir. Rezidüel hastalığı göstermede özgüllüğü ⁶⁷Ga sintigrafisinde %95, CT'de %57 ve AC grafisinde %55 bulmuşlardır(58).

Bronkojenik karsinomun bütün tiplerinde duyarlılık %85-97 arasında rapor edilmiştir(1, 59).

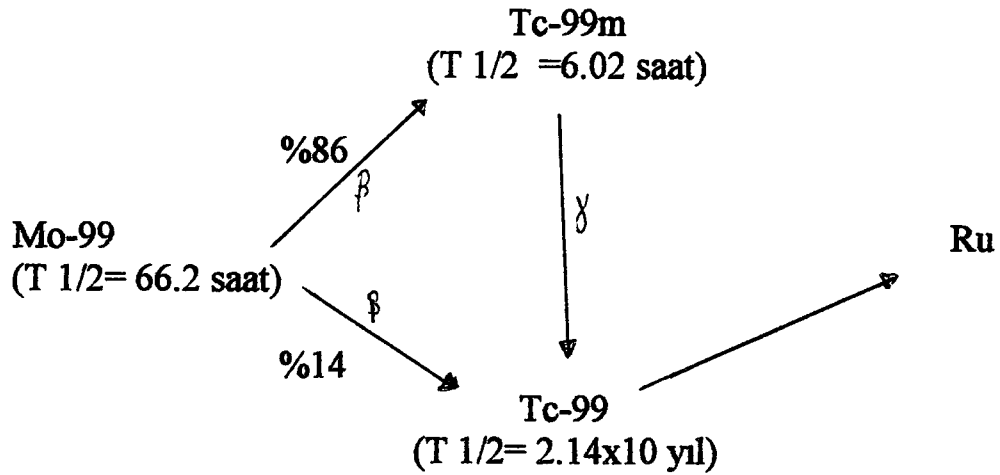
İlaça bağlı pnömoni, pnomosistis karini pnömonisi, sarkoidoz, erken pnömoni ve radyasyon pnömonisinde göğüs radyografisinde patolojik bulgu izlenmezken ⁶⁷Ga sintigrafisi pozitif izlenir(60).

⁶⁷Ga'nin diffüs pulmoner akümüülasyonu ayırıcı teşhisinde pulmoner infeksiyonlar (tbc, fungal, pnomosistis karini, bakteriyel pnomoniler), ilaç reaksiyonu, post lenfanjiografi, malign prosesler, sarkoidoz, ARDS, interstisyel pnomoni, neoplastik anjiothelioma düşünülmelidir(61).

Ga-67 lenfomalı hastalarda sürvi ve tedaviye cevabın izlenmesinde ve tedavi sonrası rezidü kitlesi olan hastanın takibinde önemli rol oynar(62).

TEKNESYUM -99m (^{99m}Tc)

^{99m}Tc, molibden'den (⁹⁹Mo) radyoaktif (β) bozulma sonucu oluşan yeni radioaktif olan bir ajandır. ⁹⁹Mo, ²³⁵Uranyum'ın fisyonu neticesinde oluşur. ⁹⁹Mo'dan ^{99m}Tc oluşumu ve radyoaktif yıkılım özellikleri şekil 4'de özetlenmiştir.



Şekil 4: ^{99}Mo 'dan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oluşumu ve radyoaktif yıkılımı

Radyonüklid olarak kullandığımız $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratöründen sağım yoluyla elde edilir. Bir radyonüklid jeneratörü; bir apereyde bulunan ana - yavru (kız) nüklid çiftinin ayrılmasına ve yavru nüklidin ürün olarak elde edilmesine imkan veren bir sistemdir. Yavru nüklid ana nüklidin bölünmesiyle devamlı olarak tazelenir ve tekrar tekrar sağılabilir.

$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratör sisteminde ana nüklid olan ^{99}Mo 'un absorbe edildiği ve karşılıklı iyon değişimine imkan veren alüminyum bir sütun bulunur. Sütunun alt ucunda delikli cam bir ızgara, tepesinde ise plastik bir halka vardır. Rölatif olarak daha uzun ömürlü olan ana nüklid radyoaktif bozunma ile sürekli olarak yavru nüklidi doğurur. Ana nüklid iyon değiştirici sütun üzerinde kalırken, yavru nüklid çeşitli kimyasal ayrıştırma yöntemleri ile sütunun alt ucunda birikir. Tek bir sağımda genellikle % 75-80 oranında $^{99\text{m}}\text{Tc}$ aktivitesi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate olarak elde edilebilir. Bundan sonra tekrar birikmeye başlar ve erken maksimum aktivite 24 saat sonra elde edilir.

Jeneratörde sağılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ biyolojik olarak iodyin ve perklorat gibi davranır. Tiroid, tükürük bezleri, koroid plexus ve midede (ektopik mide dokusunda da) tutulur. Sayılan organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu (anjiogram) için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan serbest olarak kullanılabilir.

Asıl önemli olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'in çeşitli farmasötiklerle yaptığı komplekslerin hedef organlardaki akümülayyonu ile yapılan imajlamalardır.

Tc-99m PERTEKNETAT'IN ÖZELLİKLERİ:

- Sadece gamma ışını yaymaktadır.
- Düşük enerjilidir (140 KeV)
- $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ jeneratör ürünüdür
- Yarı ömrü kısadır (6.02 saat)
- Hipersensivite reaksiyonuna sebep olmaz
- Premedikasyon gerektirmez
- Mükemmel görüntü sağlar
- Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur.
- Advers reaksiyona ilişkin herhangi bir rapor yoktur.

Tc-99 m ELUATININ ÖZELLİKLERİ :

- Renksizdir
 - $^{99}\text{Mo} / ^{99\text{m}}\text{Tc}$ oranı (elusyondan 8 saat sonra) $< 1.5 \times 10^4$
 - pH : 4-6
 - Tc 99m Perteknatat $> \% 95$
 - $\text{Al}_3 < 10 \text{ ppm}$
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'in uygulanması ile çeşitli organların maruz kaldığı radyasyon miktarı (70 kg'lık bir yetişkinde) Tablo 7'de izlenmektedir.

Tablo 7: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 'in uygulanması ile çeşitli organların maruz kaldığı radyasyon miktarı (70 kg'lık bir yetişkinde)

ORGAN	RADYASYON DOZU (rad/ mCi)
Mide	0.051
Thyroid	0.130
Mesane	0.085
Overler	0.030
Testisler	0.009
Kemik iliği	0.017
Tüm Vücut	0.011

^{99m}Tc- TETROFOSMİN

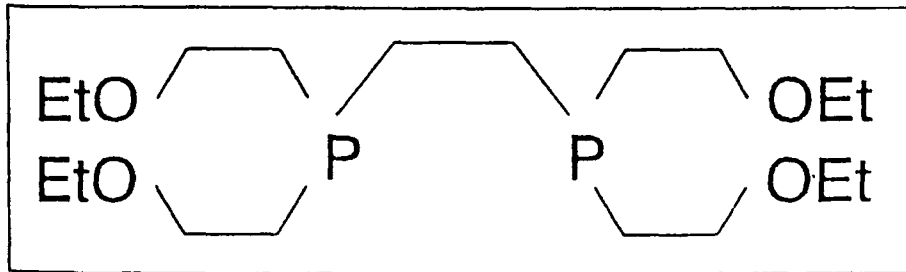
Katyonik komplekstir. Myokard perfüzyonunda kullanılmak üzere geliştirilmiş ve sentezlenmiştir. 1-2 bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino] ethane, fonksiyone difosfin ligandıdır. Kompleksin yapısı Tc-analoglarının kristallografisince tanımlanmıştır. Tetrofosminin kalbe göre kan, karaciğer ve hedef olmayan dokudan klirensi fazladır. Kuru dondurulmuş kit formülasyonu geliştirilmiştir. Kit açıldıktan sonra oda ısısında 8 saat radyokimyasal saflığı yüksek kalır.

Son on yılda çalışmalar myokard perfüzyon imajlaması için ^{99m}Tc kasyonlarının tasnifine yoğunlaşmıştır. Bu durum ^{99m}Tc'in ²⁰¹Tl'e göre imajlama açısından daha üstün fizik özelliklere sahip olmasından kaynaklanmaktadır(35). ^{99m}Tc kasyonlarıyla ilk çalışmalar nitrojen macrocycle ile başlamış, sonradan fosfin komplekslerine yoğunlaşmıştır.

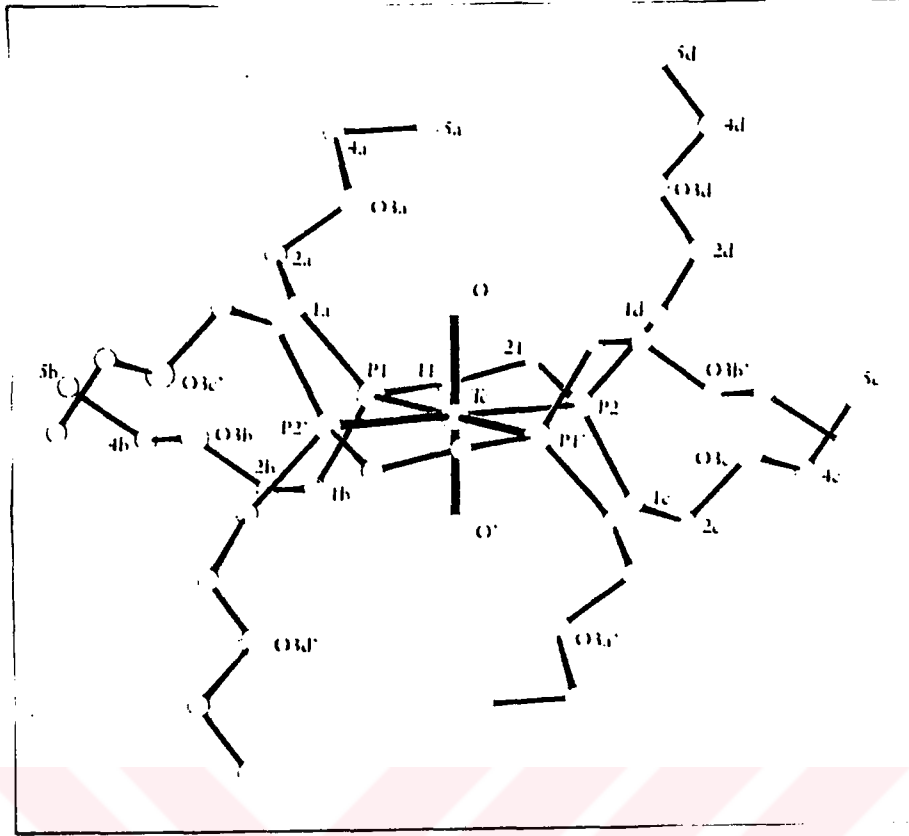
^{99m}Tc(V) difosmin kasyonlarının hayvan modellerinde kalp uptake'inin olmadığı tespit edilmiştir.

Diğer araştıma grupları alternatif ^{99m}Tc ligant kombinasyonlarının potansiyelini keşfetmişlerdir. Büyük oranda ^{99m}Tc(1)'e dayanır ve isonitriller, arene'ler ve fosfitleri içerir. Fosfor donör ligantları üzerine kurulan tüm ^{99m}Tc(1) komplekslerinin insanlarda ^{99m}Tc(1) kompleksi [^{99m}Tc-(DMPE)3]⁺ {DMPE=1,2 bis (dimethyl phosphino) ethane}'a benzer davrandığı gösterilmiştir. Onlar kandan çok yavaş temizlenir, yüksek karaciğer uptake'i gösterir ve kalpten washout'u yavaştır. İsonitril kompleksi [^{99m}Tc-(TBIN)6]⁺ kandan hızla temizlenir. İsonitrillerle ilgili çalışmalar sonucunda yeni kasyon ^{99m}Tc-heksakis-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) myokard perfüzyon sintigrafisinde kullanıma girmiştir(63).

^{99m}Tc-tetrofosminin yapısı şekil 5 ve 6'da sunulmuştur(63).



Şekil 5: ^{99m}Tc-tetrofosminin yapısı



Şekil 5: ^{99m}Tc -tetrofosminin yapısı

^{99m}Tc -TETROFOSMİN'İN HAZIRLANMASI

Uzun ömürlü ^{99m}Tc analoglarının sıvı etanol (6ml) içinde tetrofosmin (0,45 mMol) ve ^{99m}Tc -pertechnetate (0,09 mMol) ile karıştırılarak hazırlandı. Karışım iyon değişim kromatografisinde saflaştırıldı ve pembe çökelti satüre olmuş sıvı $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2]$ ile karıştırıldıktan sonra izole edildi. Spektrumda ışığı kıran kaliteli kristaller soğuk etanolden elde edildi.

TETROFOSMİN SAFLIĞINI ÖLÇEBİLEN TEKNİKLER

A- Yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC): Sistem % 100 10 mM fosfat buffer'ından (pH 7,5), % 100 tetrahydrofuran'a 17 dk lineer gradientiyle 2ml/dk akım hızında sağılmış Hamilton PRP-1 kolonu içerir. Hız ölçümünü radyoaktivite dedektörleri % olarak ölçer ve mikrokompütüre aktarır.

B- İnce tabaka Kromatografisi (TLC): Myoview^(TM) preparatının radyokimyasal saflığını ölçmede kullanılır. ITLC/SG stripi 35:65 acetone:dichloromethane solvent karışımına batırılarak göçme hızı değerlendirilir. Pertechnetate solvent önünden hareket ederken, indirgenmiş hidrolize Tc ve hidrofilik kompleksler orijinde kalır. Radyokimyasal saflık Rf 0,3 ve Rf 0,8 arası aktivitenin yüzdesi ile ölçülür.

C- Gel Elektroföresi (GE): Katyonik komplekslerin yüklerini tespit için kullanıldı. Çalışmada 50 mM fosfat buffer'ında , pH 7'de agaroseA gel kullanılır. Göçü bromofalein blue gibi anyonik markıra göreceli olarak tespit edildi (göç= -10.0). Tetrafosminin bromofaleine göre katoda 4,4 ünite hareketi izlenmiştir.

D- X ray Kristallografi (XRC): Difraksiyometrede X ray kırıcılığı ile ilgili bilgiler alınır.

TETROFOSMİN KİT İÇERİĞİ (MYOVİEW)(64)

0.23 mg tetrafosmin
0.03 mg stannous chloride dihydrate
0.32 mg disodium sulphosalicylate
1.00 mg sodium D-glukonate
1.80 mg sodium hydrogen carbonate
Nitrojen altında dondurulmuş kuru karışımını içerir.

PREPARATIN HAZIRLANMASI

Liyofilize kit avuçiçi sıcaklığına ulaştırıldıktan sonra kit içine taze sağılmış 30mCi/ml'yi geçmeyecek şekilde 4-6 ml serbest ^{99m}Tc-pertechnetat ilave edilir. Kit içinden hava enjektör ile alınır. Köpürtmeyecek şekilde hafifce karıştırılıp oda ısısında 15 dk bekletilir. Oda ısısında 8 saat stabildir(65).

İLAÇ ETKİLEŞİMİ

Diğer ilaçlarla etkileşimi sistematik olarak gösterilmemiştir. Ancak myokard perfüzyonu değerlendirildiğinde kullanılan ilaçlardan beta blokerler, kalsiyum antagonistleri veya nitratlar koroner kan akımını değiştirdiklerinden yanlış negatif sonuçlara sebep olurlar.

GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIMI

Hayvan deneylerinde ^{99m}Tc -tetrofosmin'in üretim sistemine toksik etkisi gösterilmemiştir. Radyoışaretili tetrofosmin gebelikte kontrendikedir. Bir exersiz+rest myokard perfüzyon sintigrafisinde uterusu absorbe edilen doz 0.81 rad'dır. 0.05 rad üzeri radyasyonun fetus üzerine potansiyel riski vardır.

Emziren kadınlar çalışma sonrasında 12 saat çocuğunu emzirmemeli, bu zaman zarfında çocuğa formül mamalar verilmelidir.

TOKSİKOLOJİSİ

İntravenöz toksikolojik çalışmalarda tek veya tekrarlayan dozlarda çok yüksek güvenlik marjına sahiptir(63,65).

MUTAJENİTESİ

İnvivo ve invitro mutajenite çalışmalarında mutajenik potansiyeli izlenmemiştir(63,65).

YAN ETKİLER

Bir kaç hastada enjeksiyon sonrası vucut ısısı artışı, 12-24 saat sonra kusma, ağızda geçici metalik tat, koku almama veya ağızda yanma hissi tarif etmişlerdir.

Kısa süreli normal değerler içinde lokosit sayısında yükselme (sıklıkla 6 saat içinde) 48 saat içinde normale döner(65).

ALINAN RADYASYON DOZU

70 kg'lık bir hastada absorbe edilmiş radyasyon dozu myokard perfüzyon sintigrafisi çekildiğinde exersiz sonrası 8 mCi iv verildiğinde 0.215 rem, rest sonrası 20 mCi iv verildiğinde 0.838 rem efektif doz ekivalanı sonuçları elde edilmiştir. MBq başına vucutta alınan radyasyon dozu aşağıda Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 8: MBq başına vucutta alınan radyasyon dozu(62):

ORGANLAR	Absorbe radyasyon dozu ($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)	
	<u>Exersiz</u>	<u>Rest</u>
Safra kesesi duvarı	33.2	48.6
Üst kalın barsak	20.1	30.4
Alt kalın barsak	15.3	22.2
Mesane duvarı	15.6	19.3
İnce barsak	12.1	17.0
Böbrekler	10.4	12.5
Tükrük bezleri	8.0	11.6
Ovaryumlar	7.9	9.6
Uterus	7.3	8.4
Kemik yüzeyi	6.2	5.6
Tiroid	4.3	5.8
Pankreas	5.0	5.0
Mide	4.6	4.6
Adrenaller	4.3	4.1
Kemik iliği	4.1	4.0
Kalp duvarı	4.1	4.0
Dalak	4.1	3.8
Kas	3.5	3.3
Testis	3.4	3.1
Karaciğer	3.2	4.2
Timus	3.1	2.5
Beyin	2.7	2.2
Akciğerler	2.3	2.1
Deri	2.2	1.9
Memeler	2.2	1.8
Tüm Vucut	3.8	3.7

BİYODİSTRUBİSYONU

Hücre ve mitokondri içine girişi açık değildir. Ancak pasif difüzyonla, konsantrasyon ve yük gradientine bağımlı olduğu gösterilmiştir. Na-K ATPaz sistemine bağımlı değildir.

Experimental araştırmalar göstermiştir ki kan klirensi hızlı, mykardial retansiyonu uzun, washout'u minimal, KC uptake'i çok yüksek ve AC uptake'i minimaldir. Kandan (10. dk'da <%5), karaciğerden (60. dk'da <%4.5) ve akciğerden klirensi mükemmeldir. Egzersiz esnasında iskelet kasında aktivitesi yükselmiştir(65). Enjekte edilen dozun % 85'i GIS'den, %15'i üriner yolla temizlenir.

Enjeksiyondan sonra imajlama en erken 5. dk'da alınır. İmaj kalitesi iyidir. Hedef/ background oranı yüksektir(66). ²⁰¹Tl'den imaj kalitesi daha iyidir. Sestamibi ve teboroksimden farklı olarak kitin hazırlanması daha basittir ve oda ısısında kaynatmadan yapılır.

Tc-99m-Tetrofosmin primer ve metastatik akciğer kanserleri ve meme kanserlerinde yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren yeni tümör ajanıdır. SPECT imajlamada planar imajlamaya göre daha doğru teşhis sağlar(67).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı kliniğinde yatmakta olan, klinik ve laboratuvar bulgularıyla primer akciğer kanseri tanısı almış (12 skuamöz hücreli kanser, 2 adenokanser ve 1 büyük hücreli akciğer kanseri) 14'ü erkek, 1'i kadın, toplam 15 hasta (yaş ortalaması 61 yıl, yaş aralığı 45-75 yıl) alındı. Bütün vakalarda lezyon çapı 2 cm'den büyüktü. Her hastaya 15mCi (555MBq) ^{99m}Tc -tetrofosmin iv verildikten 20 dk, 1.,2.,3. ve 4. saatlerde planar anterior ve posterior toraks sintigrafisi ile 20. dk ve 4. saatlerde toraks SPECT'leri çekildi. Planar çekimlerde 256x256 matriksten 3 dk'lık imajlar alındı. SPECT'te 64x64 matriksten, her 10°de bir 30 sn'den 360°lik çekim planlandı. Bunu takibeden 1-4 gün içinde 10 mCi (370 MBq) ^{67}Ga -sitrat iv verildikten 24, 48 ve 72 saat sonra 256x256 matriksten 5dk'lık anterior ve posterior planar toraks sintigrafileri ve 64x64 matriksten, her 10°de bir 30 sn'den 360°lik SPECT'leri çekildi. Planar ve SPECT imajlar hastaların klinik ve diğer tetkiklerinden habersiz iki bağımsız gözlemci tarafından değerlendirildi. Farklı değerlendirmelerde konsensus sağlandı. Planar sintigrafilerde tümör ve kontrateral normal akciğerden 240 piksellik dairesel ilgi alanları (ROI) çizdirilerek alınan sayımlardan "tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları" hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

^{99m}Tc -tetrofosmin 20. dk ,1.,2.,3. ve 4. saat ve ^{67}Ga 24., 48. ve 72. saat planar toraks sintigrafilerinde elde edilen "tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları"nı kendi aralarındaki farklılığı değerlendirmede, iki median arasındaki farkı değerlendiren Mann Whitney U testi; ^{99m}Tc -tetrofosmin 20. dk ,1.,2.,3. ve 4. saat ile ^{67}Ga 24., 48. ve 72. saat "tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları" aralarındaki farklılığı değerlendirmede, iki ortalama arasındaki farkı değerlendiren student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Tablo 9: Hastaların ad, yaş, cinsiyet, patolojik tanı, ^{99m}Tc-tetrofosmin ve ⁶⁷Ga-sitrat planar ve SPECT'lerinin vizüel ve kantitatif değerlendirilmesi.

Ad.	Yaş/ C	Tanı	Tc-99m-tetrofosmin					Ga-67 sitrat			Tc-99m tetrofos.		Ga-67	
			20. dk.	1. h.	2. h.	3. h.	4. h.	24. h.	48. h.	72. h.	P	S	P	S
Y.A.	61/E	SHK	1.28	1.31	1.47	1.25	1.22	1.26	1.38	1.18	+	+	+	+
A.T.	52/E	SHK	1.21	1.16	1.13	1.04	1.06	1.41	1.62	1.5	-	+	-	+
Y.G.	52/E	SHK	1.19	1.18	1.35	1.19	1.27	1.2	1.29	1.39	+	+	+	+
A.G.	67/E	SHK	1.43	1.28	1.3	1.32	1.56	1.29	1.31	1.36	+	+	+	+
H.K.	59/E	SHK	1.95	1.79	1.16	1.57	1.65	1.73	1.93	2.16	+	+	+	+
E.E.	70/E	SHK	1.41	1.18	1.3	1.24	1.45	1.25	1.39	1.42	+	+	+	+
M.A.	63/E	SHK	1.1	1.26	1.24	1.05	1.16	1.44	1.6	1.66	-	-	+	+
K.Ç.	45/E	AK	1.18	1.22	1.28	1.08	1.18	1.24	1.34	1.55	-	+	+	+
H.A.	70/E	SHK	1.15	1.24	1.32	1.26	1.28	1.47	1.56	1.45	+	+	+	+
A.A.	75/K	AK	1.57	1.64	1.72	1.58	1.68	3.8	4.0	3.6	+	+	+	+
F.U.	65/E	SHK	1.72	1.78	1.88	1.79	1.8	4.0	3.84	3.62	+	+	+	+
S.S.	61/E	SHK	1.17	1.3	1.32	1.38	1.24	1.72	2.04	1.86	+	+	+	+
M.G.	66/E	SHK	2.12	2.22	2.34	2.26	2.4	5.7	5.56	5.23	+	+	+	+
H.G.	57/E	SHK	1.78	1.94	1.89	2.04	1.82	1.42	1.62	1.76	+	+	+	+
E.E.	52/E	BHK	1.74	1.62	1.96	1.96	1.82	1.36	1.48	1.24	+	+	+	+

SHK= Skuamöz Hücreli Kanser, AK= Adeno Kanser

BHK= Büyük Hücreli Kanser, P= Planar imajları vizüel değerlendirme, S= SPECT imajları vizüel değerlendirme

Tablo 10: ^{99m}Tc-tetrofosmin 20. dk, 1.,2.,3. ve 4. saat imajlarından hesaplanan tümör/kontrilateral normal akciğer uptake oranlarının kendi aralarında Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırması.

^{99m} Tc- tetrofosmin	X ± SD — X ± SD	P değeri
20. dk-1. saat	1.46±0.32 — 1.47±0.33	p>0.05
20. dk-2. saat	1.46±0.32 — 1.54±0.34	p>0.05
20. dk-3. saat	1.46±0.32 — 1.46±0.38	p>0.05
20. dk-4. saat	1.46±0.32 — 1.50±0.36	p>0.05
1. saat-2. saat	1.47±0.33 — 1.54±0.34	p>0.05
1. saat-3. saat	1.47±0.33 — 1.46±0.38	p>0.05
1. saat-4. saat	1.47±0.33 — 1.50±0.36	p>0.05
2. saat-3. saat	1.54±0.34 — 1.46±0.38	p>0.05
2. saat-4. saat	1.54±0.34 — 1.50±0.36	p>0.05
3. saat-4. saat	1.46±0.38 — 1.50±0.36	p>0.05

Tablo 11: ^{67}Ga planar toraks sintigrafilerinin 24, 48 ve 72. saat imajlarından hesaplanan tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranlarının kendi aralarında Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırması.

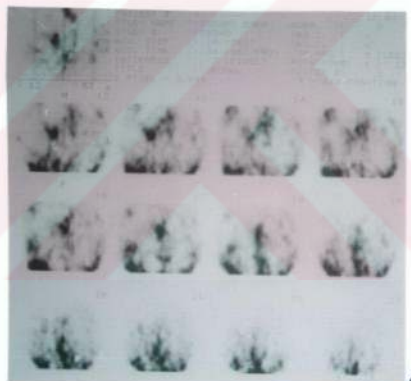
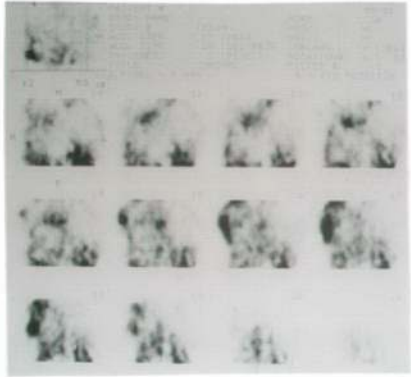
^{67}Ga sintigrafisi	$X \pm SD - X \pm SD$	P değeri
24. saat - 48. saat	$2.019 \pm 1.352 - 2.131 \pm 1.279$	$p > 0.05$
24. saat - 72. saat	$2.019 \pm 1.352 - 2.065 \pm 1.162$	$p > 0.05$
48. saat - 72. saat	$2.131 \pm 1.279 - 2.065 \pm 1.162$	$p > 0.05$

Tablo 12: 20. dk, 1.,2.,3. ve 4. saat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ve 24, 48 ve 72. saat ^{67}Ga planar toraks sintigrafilerinden hesaplanan tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranlarının Student's t testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırması

	$X \pm SD - X \pm SD$	P değeri
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin- ^{67}Ga -sitrat	$1.49 \pm 0.342 - 2.07 \pm 1.24$	$p < 0.05$

Tablo 13: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ve ^{67}Ga -sitrat planar ve SPECT toraks sintigrafilerinin vizüel değerlendirilmelerinde duyarlılıkları:

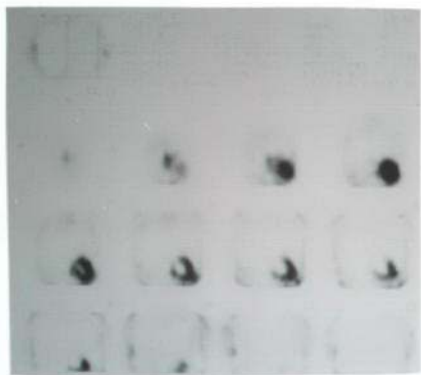
		Vaka Sayısı	Duyarlılık %
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin	Planar	15	80
	SPECT	15	93
^{67}Ga -sitrat	Planar	15	93
	SPECT	15	100



Resim 1- Sağ akciğer üst lobda büyük hücreli kanseri olan 52 yaşındaki erkek hastanın (a) planar ve (b) SPECT ^{99m}Tc -tetrofosmin ile (c) planar ve (d) SPECT ^{67}Ga -sitrat sintigrafilerinde bu bölgeye uyan geniş alanda bariz radyotracer tutulumu izlenmektedir.



a



b



c



d

Resim 2- Akciğerinde sağ ana bronşu tama yakın tıkayan skuamöz hücreli kanseri olan 52 yaşındaki erkek hastanın (a) planar ^{99m}Tc -tetrofosmin ve (b) ^{67}Ga -sitrat sintigrafilerinde patolojik bulgu izlenmezken, (c) ^{99m}Tc -tetrofosmin ve (d) ^{67}Ga -sitrat SPECT'lerinde mediastinal bölgede bariz radyotracer tutulumu izlenmektedir.



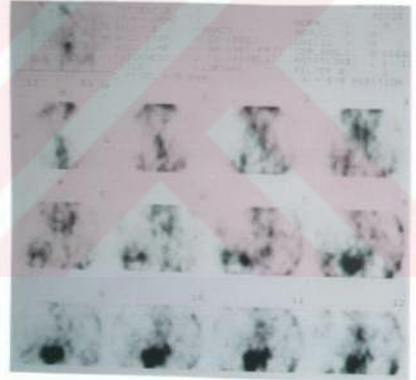
a



b

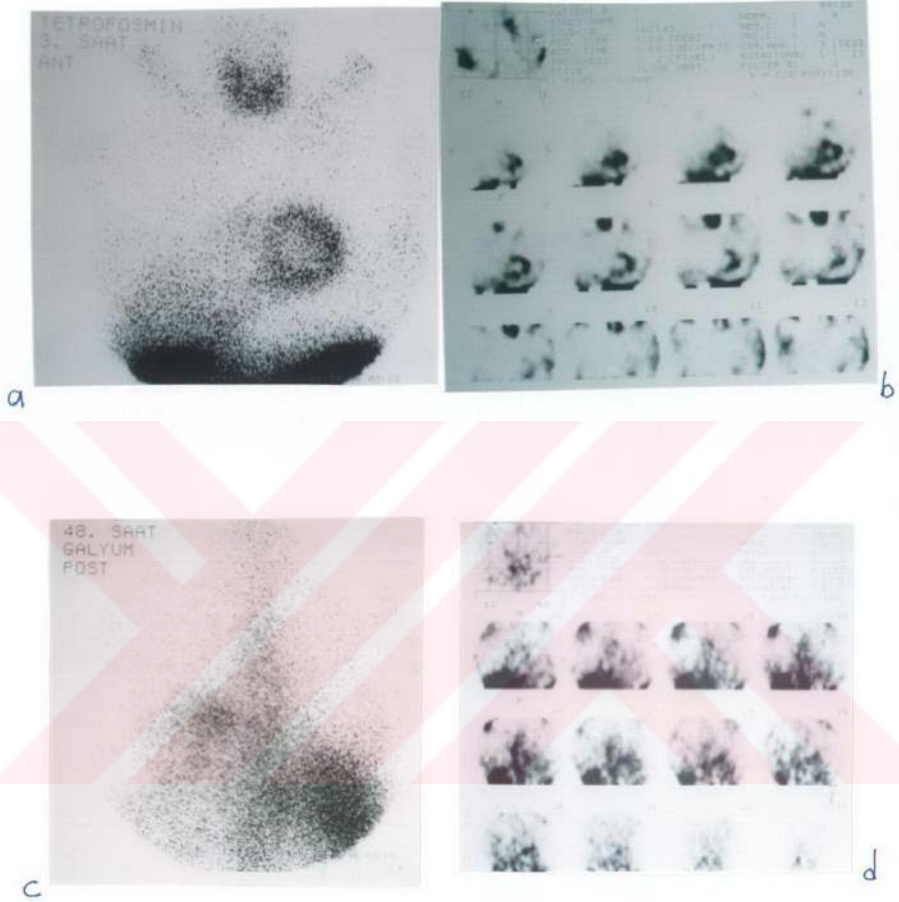


c



d

Resim 3- Sağ akciğer alt ve orta lob girişinde skuamöz hücreli kanseri olan 63 yaşındaki erkek hastanın (a) planar ve (b) SPECT ^{99m}Tc -tetrafosmin sintigrafilerinde patolojik bulgu izlenmezken, (c) planar ve (d) SPECT ^{67}Ga -sitrata sintigrafilerinde bu bölgeye uyan geniş alanda bariz radyotracer tutulumu izlenmektedir.



Resim 4- Sol akciğer alt lob posteriör segmenti bölgesinde adenokanseri olan 45 yaşındaki erkek hastanın (a) planar ^{99m}Tc -tetrofosmin sintigrafilerinde patolojik bulgu izlenmezken, (b) ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT'i ile (c) planar ve (d) SPECT ^{67}Ga -sitrat sintigrafilerinde bu bölgeye uyan geniş alanda bariz radyotracer tutulumu izlenmektedir.



a



b

Resim 5- Sağ akciğer üst lob bölgesinde skuamöz hücreli kanseri nedeniyle daha önce 6 kür kemoterapi almış olan 52 yaşındaki erkek hastanın (a) 24. saat planar ^{67}Ga -sitrat toraks sintigrafisinde bu bölgeye uyan geniş alanda bariz radyotracer tutulumu izlenmekte, sol akciğerde patolojik bulgu izlenmemektedir. Hastaya aynı gün daha sonra fleksibl bronkoskopi yapılırken sol akciğer alt lob girişinde aktif kanama olduğu rapor edildi. Hastanın (b) 72. saat planar ^{67}Ga -sitrat toraks sintigrafisinde sağ akciğer üst lobda tümöre ait ve sol akciğer alt lob lokalizasyonunda muhtemelen hemoptizi odağına uyan alanda bariz radyotracer tutulumu izlenmektedir.

TARTIŞMA

Malign ve benign akciğer lezyonlarının ayrımı, fibrozis, rezidüel tümör dokusu veya lokal rekürrens nedeniyle rezidüel kitlenin tanınması ayrıca hiler ve mediastinal tutulumun tespit edilmesi lüzumsuz torakotomiye önlemek bakımından çok önemlidir(1, 38, 59, 68). Konvansiyonel radyolojik metodlar bronkojenik karsinomlu hastaların noninvaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak bu metodların hiçbiri yalnız başına bilinmeyen soliter kitlelerin ayırıcı tanısında tam olarak doğru bilgi vermemektedir(8, 9, 21). Son yıllarda bu metodlarla birlikte Nükleer Tıptada pek çok radyofarmasötik (^{67}Ga -sitrat, ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, FDG-PET, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V) DMSA, ^{11}C -metionin, vb.) bu amaçla kullanılmakta olup son derece yararlı ek bilgiler sağlamaktadır(15, 16,17,18, 38, 69,70, 71, 72, 73, 74).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin yeni myokard perfüzyon ajanıdır. İntravenöz verildikten sonra kandan hızla temizlenir, kalp, iskelet kası, karaciğer, dalak ve böbrekler tarafından kandan alınır(55, 65). Uptake mekanizması muhtemelen sestamibiye benzer olup elektropotansiyel gradiente bağlı difüzyonla ilişkilidir. Hücre içinde sitozol fraksiyonunda birikir. Klirensi primer olarak hepatobiliyer ve üriner sistemledir(75). Kalpte washout çok yavaştır ve redistribüsyonu ihmal edilebilir düzeydedir(63, 65).

Akciğer tümörlerinde uptake mekanizması sestamibide olduğu gibi bölgesel kan akımı ve mitokontri içeriğine bağlı olabilir.

Wang H ve arkadaşları 16 akciğer kanserli hastada CT duyarlılığını % 88, Tetrofosmin duyarlılığı planarda % 88 ve SPECT'te % 94, FDG-PET ile % 100 bulmuşlardır. FDG ve Tetrofosmin ile tümör/non-tümör oranını 4.25 ± 1.5 ve 1.55 ± 0.3 olarak rapor etmişlerdir(76). Tutuş A ve arkadaşları 20 malign akciğer kanserli hastada MIBI ve tetrofosmin ile 2 , Tl-201 ile 3 yalancı pozitif izlemişler, tetrofosmin, MIBI ve Tl-201 için tümör/kontrilateral normal akciğer oranlarını 1.4 ± 0.024 , 1.46 ± 0.02 ve 1.67 ± 0.16 olarak bulmuşlar(69). Ayrıca bir başka çalışmalarında 20 primer bronşial karsinomlu, 5 benign AC patolojili ve 10 kontrol vakasında yaptıkları $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI karşılaştırmalı sintigrafik değerlendirilmede her iki ajanın primer akciğer kanserinde duyarlılığını %90 (20 hastanın 18'inde) bulmuşlardır. Santral tümör nekrozunun hipoaktif alan olarak izlenmesi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI ile malign akciğer lezyonlarında tarif edildiği gibi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin'inde sadece

canlı tümör dokusunda tutulum gösterdiğini bildirmişlerdir. Primer akciğer karsinomlarında ^{99m}Tc -tetrofosmin'in tümör uptake oranını (tümör/kontralateral normal akciğer uptake oranı) ^{99m}Tc -MIBI'den hafifce daha az fakat duyarlılığının eş olduğunu rapor etmişlerdir. Benign lezyonlarda anormal uptake izlenmemişlerdir(38). Bizim çalışmamızda ^{99m}Tc -tetrofosmin planar toraks sintigrafisinde duyarlılığı % 80, SPECT'de % 93 olarak; tümör/kontralateral normal akciğer oranlarını 1.49 ± 0.02 olarak bulduk. En yüksek oranı 2. saatte 1.54 ± 0.38 ile hesaplamakla beraber 20. dk., 1., 3. ve 4. saatlerdeki uptake oranları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık($p > 0.05$). Vakalarımızın % 46.6'sında ($n=7$) ^{99m}Tc -tetrofosmin planar toraks sintigrafilerinde tümör/kontralateral normal akciğer uptake oranı 1.5'den büyüktü. Bu bulgular literatürle uyumludur. Bir skuamöz hücreli ve bir adenokanserli olguda lezyonun hilal bölgeye yakın olması nedeniyle planar sintigrafide izlenmezken, SPECT incelemede görüntülenmiştir. Bir skuamöz hücreli kanserli olguda ise lezyon lokalizasyonu sağ üst lobta olmasına rağmen ^{99m}Tc -tetrofosmin planar ve SPECT toraks sintigrafisinde izlenmemiştir.

Tümör imajlamasında ^{67}Ga populerdir fakat inflamatuvar lezyonların bir kısmında da konsantrasyon olması, zayıf fizik karakteristiği, intravenöz enjeksiyon sonrasında uzun bekleme periyodunun lüzumluluğu, özgüllüğünün düşüklüğü, maliyetinin yüksek olması ve rutin kullanımda daima mevcut olmaması dezavantajlardır(40, 59, 77). Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi tümör ^{67}Ga uptake'ini azaltmaktadır(45).

Pneumocystis carinii pnömonisi, sarkoidoz, ilaca bağlı pnömoni ve pnömoninin erken dönemlerinde olduğu gibi Masaaki Kataoka ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada radyasyon pnömonisinde de göğüs X-ray'i negatifken ^{67}Ga sintigrafisinin pozitif olduğu izlenmiş ve ^{67}Ga sintigrafisinin radyasyon pnömonisinin erken belirlenmesinde daha kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir. Yayınlarında en önemli bulguları semptomatik olan 23 hastanın hepsinde (10'u fokal, 13'ü diffüz uptake) pozitif ^{67}Ga sintigrafisi saptamışlardır. Fokal uptake'in, akciğer üzerine direk radyasyon etkisini açığa vurduğunu, diffüz uptake'in muhtemelen radyasyon pnömonisi nedeniyle ortaya çıktığını bildirmişlerdir(60).

Bronkojenik karsinomun bütün tiplerinde ^{67}Ga -sitrat duyarlılığı %85-97 arasında yayınlanmıştır(1, 59, 78).

McKenna RJ ve arkadaşları, 5 araştırma grubunda bronkojenik kanserin mediastinal nodal metastazlarının tespitinde, ^{67}Ga duyarlılığını %89, özgüllüğünü %75 ve doğruluğunu %83 olarak, bir başka çalışmada duyarlılığı %55 ve özgüllüğü %82 olarak bildirilmiş olmasına rağmen kendi çalışmalarında duyarlılığı %23, özgüllüğü %82 ve doğruluğu %67 olarak bildirmişlerdir. Yine skuamöz hücreli kanserin adenokarsinomdan ve özellikle bronşioalveoler adenokarsinomdan daha iyi vizualize olduğunu rapor etmişlerdir(79).

Nieweg OE ve arkadaşları primer akciğer tümörü tespitinde ^{67}Ga sintigrafisi duyarlılığını %54, hiler ve mediastinal tutulumun tespitinde %45 ve ortalama tümör/normal kontrateral akciğer uptake oranını 1,5 bulmuşlardır(68).

Taillefer R. ve arkadaşları ^{67}Ga -sitratın duyarlılığını skuamöz hücreli kanserde (n=26) %92, adenokanserde (n=14) %93, büyük hücreli kanserde (n=11) %91, küçük hücreli kanserde (n=1) %100 ve primer akciğer kanseri geneli için % 92 olarak bildirmiştir. Mediastinal tutulumun ve hiler tutulumun tespitinde duyarlılığını %83 ve %88, özgüllüğünü %88 ve %78 bildirmiştir. İki cm'den küçük tümörleri izleyememişlerdir(59).

Ragheb AM ve arkadaşları 70 inoperabl küçük hücreli olmayan primer akciğer kanserli hastalarda ^{67}Ga , ^{201}Tl , göğüs X-ray ve CT ile yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında, primer tümör görüntülemesinde ^{201}Tl duyarlılığını %94 ve ^{201}Tl duyarlılığını %71 olarak bulmuşlardır. Tümör/background oranı ^{67}Ga sintigrafisinin %74'ünde, ^{201}Tl sintigrafisinin %36'sında 1.5'den büyük bulmuşlardır($p<0.0001$). ^{67}Ga sintigrafisi duyarlılığını skuamöz hücreli karsinomda %92, adenokarsinomda %94 ve indifferansiyel karsinomda %100 olarak rapor etmişlerdir. ^{67}Ga sintigrafisi tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde ve evrelendirilmesinde CT'den daha az duyarlı oluğu ayrıca hiç bir hastada ^{201}Tl sintigrafisinin ^{67}Ga den daha fazla bilgi vermediğini rapor etmişlerdir(1).

Bizim çalışmamızda ^{67}Ga -sitrat planar toraks sintigrafisinde duyarlılığı % 93, SPECT'de % 100 olarak bulduk; tümör/kontrateral normal akciğer oranlarını 2.07 ± 1.24 olarak bulduk. En yüksek oranı 2.131 ± 1.279 ile 48. saatte hesaplamakla beraber 24. ve 72. saatlerdeki uptake oranları ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık($p>0.05$). Vakalarımızın % 67'sinde (n=10) tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranını 1.5'den büyük bulduk. Bulgularımız McKenna RJ ve arkadaşları, Ragheb AM ve arkadaşları, Taillefer R. ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumlu, Nieweg OE ve arkadaşlarının çalışmaları bildirdikleri duyarlılıktan belirgin yüksektir. Çalışmamızdaki duyarlılığın yüksek olması vakalarımızın seçilmiş olması, çoğunlukla in-operabl olması ve tümör çapının 2 cm'den büyük olması ile ilişkili olabilir.

Sağ akciğer üst lobda skuamöz hücreli akciğer kanseri olan bir vakamızda 24. saat ^{67}Ga -sitrat toraks sintigrafisinde sol akciğer normal izlendi ve bunu müteakiben bronkoskopi yapıldı, sol akciğerde travmatik kanama olduğu rapor edildi. Kanama odağında 48. ve 72. saat ^{67}Ga -sitrat toraks sintigrafisinde bariz odaksal radyotracer akümüasyonu izlendi. Ancak aktif kanama odağında ^{67}Ga -sitrat akümüasyonu ile ilgili olarak literatür bilgisine rastlayamadık.

Sonuç olarak ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{67}Ga -sitratta olduğu gibi planar ve SPECT toraks sintigraflerinin diğerkonvansiyonel yöntemlerle birlikte primer akciğerkanserinin imajlanmasında, evrelendirilmesinde, tedavinin planlanmasında, takibinde, özellikle uygulanacak tedavi sonrasında fibrozis ve rezidüel tümör dokusunun ayırımında ve rerekürrensin erken tespitinde kullanılabilecek duyarlılığı yüksek, noninvaziv tümör görüntüleme yöntemi olduğu kanaatine vardık.

ÖZET

Sanayileşmiş ülkelerin çoğunda, malignitelerden ölümlerin en büyük nedeni akciğer kanserleridir. Amacımız küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ^{99m}Tc -tetrofosmin ve ^{67}Ga -sitratın teşhissel önemini değerlendirmektir. Çalışmamıza küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan (12'si skuamöz hücreli akciğer kanseri, 2'si adenokanser, 1'i indifferansiye büyük hücreli akciğer kanseri) toplam 15 hasta (14 erkek, 1 kadın, yaş ortalaması 61, yaş aralığı 45-75 yıl) dahil edildi. Histopatolojik tişhis bronkoskopik biyopsi, perkutan torasik iğne biyopsisi, cerrahi örnekler ve sputum sitoloji ile kondu. 740 MBq ^{99m}Tc -tetrofosmin iv verildikten sonra 20.dk., 1.h., 2.h., 3.h. ve 4.h.de anterior ve posterior planar toraks imajları ve 20.dk. ve 4.h. de SPECT imajları aldık. 370 MBq ^{67}Ga -sitrat iv verildikten sonra 24h., 48h. ve 72h.lerde anterior ve posterior planar toraks ve SPECT imajları aldık. Göğüs çevresinde 360°'lik sirküler SPECT uyguladık. Bilgisayarı 64x64 matrisi kullanılarak 25 sn'den 64 görüntü alınacak şekilde programladık. Transaxial, sagittal ve koronal SPECT kesitleri planar imajlardaki bulgularla teyit edildi. Planar toraks imajları üzerinde tümör ve kontrateral normal akciğerden ilgi alanları (ROI) çizdik. Bundan tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları hesapladık. İstatistik metodu olarak Mann Whitney-U ve Student's t-testi kullandık. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik. ^{99m}Tc -tetrofosmin ve ^{67}Ga -sitrat ile küçük hücreli olmayan akciğer kanseri teşhisinde planar çalışmada duyarlılık %80 ve %93, SPECT'te %93 ve %100 saptadık. Tümör/kontralateral normal akciğer uptake oranlarını ^{99m}Tc -tetrofosmin ve ^{67}Ga -sitrat ile respektiv olarak 1.49 ± 0.342 ve 2.07 ± 1.24 bulduk ($p<0.05$). Ne ^{99m}Tc -tetrofosminin 20.dk., 1.h., 2.h., 3.h. ve 4.h imajlarından nede ^{67}Ga -sitratın 24h., 48h. ve 72h. imajlarından hesaplanan tümör/kontralateral normal akciğer uptake oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık($p>0.05$). Buna ilave olarak, bir hastamızda, tümöral olmayan hemoptizi alanında ^{67}Ga -sitrat uptake'i izledik. Sonuç olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tespitinde ^{99m}Tc -tetrofosmin ve ^{67}Ga -sitratın, duyarlılığı yüksek ajanlar olduğu kanaatine vardık.

KAYNAKLAR

- 1-Rageb A, El-Gazzar AH, Ibrahim AK,et al: A comparative study between planar Ga-67, Tl-201, chest X-ray and X-ray CT scans in inoperable non-small cell carcinoma of the lung. Clin.Nucl.Med. 20(5):426-433,1995.
- 2-Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Temel patoloji. (Cev. Ed: Prof. Dr. Uğur Çevikbaş). Nobel Tıp Kitabevi. 1994. Birinci baskı. Sy: 427-432.
- 3-Sostman HD, Gottschalk A: Detection of pulmonary emboli. Diagnostic Nuclear Medicine. Second edition. Baltimore. Williams & Wilkins.1988.s513.
- 4-Strauss MG, Skarin AK: Use of tumor markers in lung cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America. 8(3):507-532,1994.
- 5-Kaya H, Özcan C, Yılmaz S, ve ark: Malign ve benign akciğer hastalıklarında tümör belirleyicilerin değeri. TJNM. 4(2): 72-76,1995.
- 6-Cyfra 21-1: CIS bio international. Kit prospectüsü.
- 7-Ercan Tuncer: Klinik Radyoloji. Güneş&Nobel tıp kitapçevleri. 1994. Birinci baskı. s153-161.
- 8-Osborne OR, Karobkin M, Ravin CE,et al: Comparison of plan radiography, conventional tomography and computed tomography in detecting intrathoracic lymph node metastasis from lung carcinoma. Radiol. 12:157-161,1982.
- 9-Von Schulthess GK, McMurdo K, Tscholakoff D, et al: Mediastinal masses: MR imaging. Radiol. 158:289-295,1986.
- 10-Maisey MN,Hawkes DJ, Lukawiecki-Vydelingum AM: Synergistic imaging. Eur. J.Nucl.Med.19:1002-1005,1992.
- 11-Richard P. Spencer: Tumour-seeking radiopharmaceuticals: nature and mechanism. in Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (ed: I.P.C. Murray, P.J. Ell, H.W. Strauss). Churchill Livingstone.First published. 1994.s649-667.
- 12-Minn J, Paul R:Cancer treatment monitoring with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: frustration and future. Eur. J. Nucl. Med. 19:921-924,1992.
- 13-Haberkorn J, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al: Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. J. Nucl. Med.34:127,1995.
- 14-Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in technetium-99m-hydroxymethylene diphosphate negative bone tumors. J. Nucl.Med. 34:288-290,1993.
- 15-Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J Ishiwata K, Iwata R, Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. J.Nucl.Med.31(12):1927-1932,1990.
- 16-Lowe VJ, Hoffinan JM, Patz EF, Paine S, et al: Differentiation of benign and malignant pulmonary opacities with FDG-PET (abstract). J.Nucl.Med. 34:21,1993.

- 17-Knopp MV, Bischoff H, Ostertag H, Helus F, et al: Clinical application of FDG-PET for staging of bronchogenic carcinoma(abstract). J.Nucl.Med.34:21,1993.
- 18-Frank A, Gupta N, Mailliard J, Chandramouli B, et al: PET follow-up studies for evaluation of treatment response in patients with lung carcinoma (abstract).J.Nucl.Med.34:21,1993.
- 19-Ogawa T, Shishido F, Kanno J, et al: Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. Radiology. 186:45-53,1993.
- 20-Gupta NC, Frank AR, Dewan NA, Redepending LS, Rothberg ML, Mailliard JA, Phalen JJ, Sunderland JJ, Frick MP: Solitary pulmonary nodules: detection of malignancy with PET with 2-(F-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose.Radiol. 184(2):441-444,1992.
- 21-Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, Seki H, Takayama T, Kinuya S, Nakajima K, Aburano T,et al: Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. J.Nucl.Med. 30:997-1004,1989.
- 22-Tonami N, Yokoyama K, Shuke N, Taki J, et al: Evaluation of suspected malignant pulmonary lesions with Thallium-201 SPECT (abstract). J.Nucl.Med.34:139,1993.
- 23-Tagawa T, Suziki A, Kato K, et al: Relation between Tl-201 to Gallium-67 uptake ratio and histological type in primary lung cancer. Eur.J.Cancer Clin. Oncol.28:925-930,1985.
- 24-Togowa T, Yui N, Koakutsu M, Kinoshita F: Two cases of adenocarcinoma of the lung in which Thallium-201 gave a better delineation of metastatic lesions than Gallium-67. Clin.Nucl.Med. 14:197-199,1989.
- 25-Müller IP, Reines C, Paas M, Guth-Tougelidis B, Budach V,et al: Tc-99m MIBI and Tl-201 uptake in bronchial carcinoma(abstract). J.Nucl.Med. 30:845,1989.
- 26-Namba R, Narabayasi I, Sueyosi K, Adachi I, Utsunomiya K, Saika Y, et al: Thallium-201 SPECT in the evaluation of lung and mediastinal disease (abstract). J.Nucl.Med.34:221,1993.
- 27-Miyagawa M, Watanabe K, Shiode M, Nishimura K, et al: Thallium-201 SPECT in the follow-up of patients with lung cancer during radiotherapy (abstract).J.Nucl.Med.34:222,1993.
- 28-Harris EW, Rakow JJ, Weiner M, Agress H: Thallium-201 scintigraphy for assesment of a Gallium-67-avid mediastinal mass following therapy for Hodgkin's disease.J.Nucl.Med. 34:1326-1329,1993.
- 29-Aktolun C, Demirel D, Kir M, Bayhan H, MadenHA: Technetium-99m-MIBI and Thallium-201 uptake in pulmonary actinomycosis. J.Nucl.Med. 32:1429-1431,1991.
- 30-Cumali Aktolun, Hikmet Bayhan: Tc-99m MIBI uptake in pulmonary sarcoidosis. Preliminary clinical result and comparison with Ga-67. Clin. Nucl.Med. 19:1063-1065,1994.
- 31-Hassan JM, Sehweil A, Constantinides C, et al: Uptake and kinetics of Tc-99m- Hexakis-2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. Clin.Nucl.Med.14:333-340,1989.

- 32-Carvalho AC, Chui ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, et al: Subcellular distribution and analysis of Technetium-99m-MIBI in 2isolated perfused rat hearts. *J.Nucl.Med.* 33:1516-1522,1992.
- 33-Matsui R, Komori T, Narabayashi I, et al: Tc-99m sestamibi uptake by malignant lymphoma and slow washout. *Clin.Nucl.Med.* 20:352-356,1995.
- 34-Wackers FJT, Berman DS, Maddahi Jet al: Technetium-99m- hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribubtion, dosimetry, safety, and preliminary comparison to Thallium-201 for myokardial perfusion imaging. *J.Nucl.Med.* 30:301-311,1989.
- 35-Heo J, Iskandrian AS: Technetium-labeled myocardial perfusion agents. *Cardiology Clinics*,12(4):187-198,1994.
- 36-Bom HS, Kim JY, Kim YC, Choi IS, Park KO: Tc-99m MIBI uptake in simultaneous thyroid and lung cancers. *Clin.Nucl.Med.* 19:604-606,1994.
- 37-LeBouthillier G, Taillefer R, Lambert R, et al: Detection of primary lung cancer with 99m-Tc-sestamibi (abstract). *J.Nucl.Med.*34:140,1993.
- 38-Tutuş A, Nardalı M, Gülmez İ, Silov G. Ünal A, Kibar M, Karahacıoğlu E: Evaluation of primary lung cancer with Technetium-99m-Tetrofosmin in comparison to Technetium-99m-MIBI uptake. *TJNM*,4:(3-4):188-195,1995.
- 39-David Piwnica-Worms, B. Leonard Holman: Noncardiac application of hexakis-(alkylisonitrile) Technetium-99m-complexes (editorial). *J.Nucl.Med.* 31:1166-1137,1990.
- 40-Biray Caner, Mehmet Kitapcı, Mustafa Ünlü, Günaydın Erbeni, Tamer Çalıkoğlu, Talat Göğüş, Coşkun Bekdik: Technetium 99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comperative study with Technetium-99m-MDP. *J.Nucl.Med.* 33(3):319-324,1992.
- 41-Hoefnagel CA: Radionuclidetherapy revisited. *Eur.J. Nucl.Med.* 18:408-431,1991.
- 42-John CS, Saga T, Kinuya S, et al: An improved synthesis of [I-125]-N-(dimethylaminoethyl)-4-iodobenzamide: a potential ligand for imaging malignant melanoma. *Nucl.Med. Biol.* 20:75-79,1993.
- 43-Edward CL, Hayes RL: Tumor scanning with Ga-67 citrate. *J.Nucl.Med.* 10:103-105,1969.
- 44-Dhawan VM, Sziklas JJ, Spencer RP: Lokalizaton of Ga-67 in inflammations in the absence of circulating polymorphonuclear leukocytes. *J.Nucl.Med.* 19:292-294,1978.
- 45-Pressman D, Keighlgy G: The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers; the zone of activity of nephrotoxic anti-kidney serum. *J. Immunol.*59:141-146,1948.
- 46-Gold P, Freedman SO: Specific carcinoembryojinic antigens of the human digestive system. *J. Exp. Med.* 122:467-481,1965.
- 47-Goldenberg DM, DeLand FH, Kim E, et al: Use of radiolabeled antibodies to CEA for the detection and lokalization of diverse cancers by external photoscanning. *N. Eng. J. Med.* 298:1384-88,1978.
- 48-Reilly RM, Kirsch J, Gallinger S, et al: Compartmental analysis of the pharmacokinetics of radioiodinated monoclonal antibody B72-3 in colon cancer patients.*Nucl.Med.Biol.* 20:57-64,1993.

- 49-Feggi L, Indelli M, Pansini GC, Santini A, Prandini N, Virgili AR: Immunoscintigraphy in malignant melanoma: a five years clinical experience. Nucl.Med.Comm. 14:145-148,1993.
- 50-Oku N, Takeda A, Toyota T, Namba Y, Sasakibara T, Ito F, Okada S: Preparation of RES-avoiding liposomes. J.Pharmacobio.Dyn. 15:69,1992.
- 51-Kubo A, Nakamura K, Sammiya T, et al: Indium-111-labelled liposomes: dosimetry and tumour detection in patients with cancer. Eur.J.Nucl.Med.20:107-113,1993.
- 52-MIRD Report No. 2: Summary of current radiation dose estimates to human from Ga-66, Ga-67, Ga-68 and Ga-72 citrate. J Nucl Med. 14:755,1973.
- 53-Nelson B, Hayes RL, Edwards CL, et al: Distrubition of gallium in human tissues after intravenous administration. J Nucl Med 13:92,1972.
- 54-Kowalsky RJ, Perry JR: Total body imaging: Gallium and Indium radiopharmaceuticals. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice. Appleton & Lange. 1987. Print in USA. Chapter 14. S379-410.
- 55-Hammersley PAG, Zivanovic MA: Gallium-67 uptake in the regenerating rat liver. J.Nucl.Med.17:226,1976.
- 56-Noujaim AA, Turner CJ, Van Niewwenhuyze BM, Turner U, LentleBC: An investigation of the mechanism of cis-diaminedichloroplatinum (cis-pt) interference with radiogallium uptake in tumors. Aust. NZJ Med.11:437,1981.
- 57-Thakore K, Patel S, Luttrell CA, Haymon ML, Ward K, Smith J: Supressed hepatic uptake of Ga-67 afterchemotherapy for non-hodgkin's lymphoma. Clin.Nucl.Med. 21:65-66,1996.
- 58-Israel O, Front D, Epelbaum R, et al: Residual mass and negative Gallium scintigraphy in traeted lymphoma.J.Nucl.Med.31:365-368,1990.
- 59-Taillefer R, Beauchamp G, Leveille J: Coparative evaluation of Technetium-99m Glucoheptonate and Gallium-67 Citrate thorcic imaging in detection of mediastinal and hlar involvemet in primary lung cancer. Clin.Nucl.Med. 11:15-19,1986.
- 60-Masaaki Kataoka, Masashi Kawamura, Hisao Itoh, Ken Hamamoto: Ga-67 citrate scintigraphy for the early detecion of radiation pneumonitis. Clin.Nucl.Med.17:27-31,1992.
- 61-Honda N, Machida K, Kamano T, et al: Gallium scintigraphy in neoplastic angioendotheliosis of the lung. Clin. Nucl. Med. 16:43-46,1991.
- 62-Ora Israel, Dov Front: Benign mediastinal and parahilar uptake of Gallium-67 in treated lymphoma: Do we have all the answers? (editorial). J.Nucl.Med. 34:1330-1332,1993.
- 63-Kelly JD, Foster AM, Higley B, et al: Tc-99m tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myokardal perfusion imaging. J.Nucl.Med.34:222-227,1993.
- 64- Myoview (Amersham inc) prospectüsü.
- 65-Higley B, Smith FW, Smith T, et al Tc-99m-1,2 bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]-ethane: human biodistrubition, dosimetry and safety of a new myokardial perfusion imaging agent. J. Nucl.Med. 34:30-381993.

- 66-Jain D, Wackers FJT, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL: Biokinetics of Technetium-99m-tetrofosmin: Myocardial perfusion imaging agent: Implications for a one-day imaging protocol. *J.Nucl.Med.* 34:1254-1259,1993.
- 67-Spanu A, Ginesu F, Dettori G, Pirina P, Farris A, Porcu A, et al: Tc-99m tetrofosmin scan in lung and breast cancer detection (abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1213,1996.
- 68-Nieweg OE, Beekhuis H, Piers DA, Sludter HJ, Van Der Wal AM, Wolding MG: Co-57-bleomycin and Ga-67 citrate in detecting and staging lung cancer. *J.Nucl.Med.*24:16-21,1983.
- 69-Kostakoğlu L, Kirathi PÖ, Elahi N, et al: Diagnostic potential of Tc-99m-tetrofosmin (tetro) in the detecting of malignant tumours: comparison of the result with Tl-201 imaging (abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1214,1996.
- 70-Moretti JL, Tamgac F, Piperno-Neumann S, Safi N, Rocchisani JM, Breau JL: Planar scintigraphy with Tc-99m sestamibi, Tl-201 and In-111 octreotide in lung cancer: an indicator of chemotherapy response (abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1214,1996.
- 71-Nagamachi S, Jinnouchi S, Leo G, Flores II: Comparison of Tc-99m MIBI and Tl-201 spect imaging in primary lung cancer and mediastinal lymph node metastasis (abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1212,1996.
- 72-Magnani P, Messa C, Trifiro G, Rizzo G, et al: Staging of non-small lung cancer with FDG PET and CT image fusion(abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1207,1996.
- 73-Merzliakov DA, Stukanov SL, Kolomietz SA, et al: Pentoxifylline improves (cancer/background) uptake ratio in Tc-99m-MIBI lung SPET studies(abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1212,1996.
- 75-Miller TR, Goldman KS, Sampathkumaran KS, et al: Analysis of cardiac diastolic function: application in coronary artery disease. *J. Nucl. Med.* 24:2-7,1983.
- 76-Wang H, Maurea S, Mainolfi C, De Rosa V, et al: Tc-99m tetrofosmin imaging in patients with lung cancer: comparison with CT and Fluorine-18 FDG PET studies (abstract). *Eur.J.Nucl.Med.* 23(9):1108,1996.
- 77-Zisman D, Hardoff R, Bitterman H: Scintigraphic evaluation of a patient with lung cavitations Ga-67 scintigraphy is nondiagnostic.*Clin. Nucl.Med.* 19:1012-1015,1994.
- 78-Bekerman C, Hoffer PB, Bitran JD: The role of Gallium-67 in the clinical evaluation of cancer. *Semin.Nucl.Med.*XV(1):72-103,1985.

TÜRKÇE ABSTRAKT (en fazla 250 sözcük) :

(TÜBİTAK/TÜRDOK'un Abstrakt Hazırlama Kılavuzunu kullanınız.)

Sanayileşmiş ülkelerin çoğunda, malignitelerden ölümlerin en büyük nedeni akciğer kanserleridir. Amacımız küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde 99m Tc-tetrafosmin ve 67 Ga-sitratın teşhissel önemini değerlendirmektir. Çalışmamıza küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan (12'si skuamöz hücreli akciğer kanseri, 2'si adenokanser, 1'i indifferansiyel büyük hücreli akciğer kanseri) toplam 15 hasta (14 erkek, 1 kadın, yaş ortalaması 61, yaş aralığı 45-75 yıl) dahil edildi. Histopatolojik teşhis bronkoskopik biyopsi, perkutan torasik iğne biyopsisi, cerrahi örnekler ve sputum sitoloji ile kondu. 740 MBq Tc-99m-tetrafosmin iv verildikten sonra 20.dk, 1.h., 2.h., 3.h. ve 4.h.de anterior ve posterior planar toraks imajları ve 20. dk. ve 4.h.'de SPECT imajları aldık. 370 MBq Ga-67-sitrat iv verildikten sonra 24.h., 48.h. ve 72.h.lerde anterior ve posterior planar toraks ve SPECT imajları aldık. Göğüs çevresinde 360 derecelik sirküler SPECT uyguladık. Bilgisayarı 64x64 matriks kullanılarak 25 sn'den 64 görüntü alınacak şekilde programladık. Transaksiyel, sagittal ve koronal SPECT kesitleri planar imajlardaki bulgularla teyit edildi. Planar toraks imajları üzerinde tümör ve kontrateral normal akciğerden ilgi alanları (ROI) çizdik. Bundan tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları hesapladık. İstatistik metodu olarak Mann Whitney-U ve Student's-t testi kullandık. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul ettik. Tc-99m-tetrafosmin ve Ga-67 sitrat ile küçük hücreli olmayan akciğer kanseri teşhisinde planar çalışmada duyarlılık %80 ve %93, SPECT'te %93 ve %100 saptadık. Tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranlarını Tc-99m-tetrafosmin ve Ga-67-sitrat ile respektiv olarak 1.49 ± 0.342 ve 2.07 ± 1.24 bulduk ($p < 0.05$). Ne Tc-99m-tetrafosminin 20.dk., 1.h., 2.h., 3.h. ve 4.h. imajlarından nede Ga-67-sitratın 24.h., 48.h. ve 72.h. imajlarından hesaplanan tümör/kontrateral normal akciğer uptake oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık ($p > 0.05$). Buna ilave olarak, bir hastamızda, tümöral olmayan hemoptizi alanında Ga-67-sitrat uptake'i izledik. Sonuç olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin tespitinde Tc-99m-tetrafosmin ve Ga-67-sitratın, duyarlılığı yüksek ajanlar olduğu kanaatine vardık.

İNGİLİZCE ABSTRAKT (en fazla 250 sözcük) :

In much of the industrialized world, lung cancer represent the malignancy with the greatest of lethality. Our aim was to evaluate the diagnostic values of Tc-99m-tetrofosmin and Ga-67-citrate with non-small cell lung carcinomas. This study was carried out on fifty patients (14 men, 1 women, mean age 61) with non-small cell lung carcinoma (12 squamous cell ca, 2 adeno ca., undifferentiated large cell ca.). Histopathological diagnosis was achieved through bronkoscopic biopsy, percutaneous thoracic needle biopsy, surgical specimens and sputum cytology. Anterior and posterior planar torax images were obtained 20.min., 1.h., 2.h., 3.h. 4.h. and SPECT images were obtained 20.min. and 4.h. after iv injection of 740 MBq Tc-99m-tetrofosmin. Anterior and posterior planar torax images and SPECT images were obtained 24.h., 48.h. and 72.h. after iv injection of 370 MBq Ga-67-citrate. Circular SPECT imaging (360°) around the chest was performed. Data were acquired from 64 view of 25 sec using a 64x64 matrix. Transaxial, sagittal and coronal SPECT slices confirmed the finding on the thorax spot image. Regions of interest were assigned to the tumour and the contralateral normal lung on planar torax images. Then tumour/contralateral normal lung uptake ratios were calculated. Mann Whitney-U and Student's t-test statistical method were applied. $p < 0.05$ was considered statistically significant. The sensitivities of the planar study was %80 and %93 and SPECT study was %93 and %100 in detection of primary lung cancer with Tc-99m-tetrofosmin and Ga-67-citrate. Tumour/contralateral normal lung uptake ratios were calculated 1.49 ± 0.342 and 2.07 ± 1.24 with Tc-99m-tetrofosmin and Ga-67-citrate respectively ($p < 0.05$). Not only comparison of tumour/contralateral normal lung uptake ratios of 20.min., 1.h., 2.h., 3.h. and 4.h. of Tc-99m-tetrofosmin but also comparison of tumour/contralateral normal lung uptake ratios of 24.h., 48.h. and 72.h. of Ga-67-citrate were found not significant ($p > 0.05$). Additionally, Ga-67-citrate uptake showed at nontumoural hemoptizic area in one patient. We conclude that Ga-67-citrate and Tc-99m-tetrofosmin are very sensitive agents in the detection of non-small cell lung carcinomas.