



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PRİMER VE METASTATİK AKCİĞER KANSERLERİNİN GÖRÜNTÜLENMESİNDE Tc-99m MIBI VE Tl-201'İN ROLÜ

T 1054/1-1

Uzmanlık Tezi

Dr.Fatma TUNÇDEMİR

"Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"

Antalya, 1997

İçindekiler

Sayfa No :

Giriş	1 - 2
Genel Bilgiler	3 - 16
Materyal ve Metod	17 - 19
Bulgular	20 - 30
Tartışma	31 - 35
Özet ve Sonuç	36 - 37
Kaynaklar	38 - 44

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri günümüzde bir çok endüstriyel ve nonendüstriyel toplumlarda önemli bir ölüm nedenidir. Erkeklerde kanserden ölüm nedenlerinde birinci sırayı almakta, kadınlarda ise meme kanserinden sonra gelmektedir. Erkeklerde kanserden ölen her 13 kişiden birini akciğer kanseri oluşturmakta ve nedenlerin %80'ini sigara içilmesi oluşturmaktadır (1, 2).

Uygun tedavinin planlanması ve morbiditenin minimuma indirilmesi için erken tanının ve evrelendirmenin önemi büyüktür. CT (Kompütörize Tomografi) ve MRI (Manyetik Rezonans Görüntüleme) yüksek uzaysal rezolüsyonu nedeniyle hastalığın lokal yayılımını saptamada, hava yolları ve vasküler yapılar arasındaki ilişkiyi değerlendirmede ve diagnostik biyopsinin lokalizasyonunda önemli bilgiler sağlar. Ancak bu anatomik modaliteler sıklıkla malign ve benign lezyon ayırımında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde, tedavi sonrası rezidüel kitlenin fibrozis, rezidüel tümör yada lokal rekürrense bağlı olup olmadığının belirlenmesinde problem yaratmaktadır. Nükleer Tıp görüntüleme teknikleri, morfolojik görüntüleme yöntemleriyle karşılaşılan bu problemlerin çözümüne yardımcı olmaktadır. 1970'lerde planar Ga-67 sintigrafisi ile başlayan tümör görüntüleme, günümüzde Tl-201, Tc-99m ile işaretlenen bileşikler, oktreotid bileşikler ve monoklonal antikorların kullanımına kadar ilerlemiştir. F-18 FDG ve C-11 Metiyoninle yapılan PET (Pozitron Emisyon Tomografi) çalışmaları oldukça ümit vericidir. SPECT ("Single Photon Emission Computed Tomography") yöntemi ve çok başlı gama kameraların kullanıma girmesiyle de tümör görüntülemede başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Günümüzde Tl-201 ve Tc-99m MIBI, tümör görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat nükleer onkolojideki rolleri henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Akciğer tümörlerinin görüntülenmesinde, evrelendirilmesinde her iki radyofarmasötikle başarılı sonuçlar alınmıştır.

Bu çalışmada, farklı tipteki akciğer primer ve metastatik kanserlerinin saptanmasında Tl-201 ve Tc-99m MIBI'nin planar ve SPECT yöntemi kullanılarak rollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Akciğer kanserinin oluşumunda çeşitli faktörlerin etkisi vardır. Bunlar arasında sigara önemli bir yer tutmaktadır. Akciğer kanseri maden ocakları ve endüstri bölgelerinde çalışanlarda diğer meslek gruplarına göre daha sık görülmektedir. Oluşumunda diğer önemli bir etken de yaştır. Akciğer kanserlerinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra giderek artmakta ve 60 - 70 yaşları arasında en yüksek düzeylere ulaşmaktadır.

Patoloji ve Sınıflama

Akciğer kanserlerinin %90'ından fazlası bronş epitelinden gelişir. %95 kadarını dört büyük histolojik grup oluşturur (3). Tablo I'de histolojik gruplarına göre akciğer kanserlerinin dağılım yüzdesi verilmiştir.

Tablo I: Histopatolojik tiplerine göre akciğer kanserlerinin dağılım yüzdesi

Histopatolojik Tanı	Görülme Sıklığı
Epidermoid (Skuamöz hücreli) karsinom	%40
Büyük hücreli anaplastik karsinom	%20
Adenokarsinom (Bronkoalveolar tip)	%15
Küçük hücreli anaplastik karsinom	%20
Toplam	%95*

* : %5 vakayı bu dört büyük tip dışındaki lenfoma, karsinoid ve mukoepidermoid karsinom gibi malign hastalıklar oluşturmaktadır.

Epidermoid (Skuamöz) hücreli karsinom:

En yavaş büyüyen ve en sık karşılaşılan histopatolojik gruptur. Erken tanı, rezeksiyon endikasyonu ve 5 yıllık yaşam, diğer üç majör gruptan daha iyi olduğu gibi uzak metastaz olasılığı daha azdır. Tümör genellikle segment ve lob bronşlarından gelişir ve hilusa doğru ilerler. %10-15 vakada santral nekroz geliştiği izlenmiştir. Pankost tümörlerinin büyük bölümünü bu grup oluşturur. Lokal ve komşu lenf bezlerine infiltrasyonu sıktır. Sigara, epidermoid kanser oluşumunda oldukça önemli bir etkindir. Epidermoid kanser için en etkili tedavi yöntemi cerrahidir.

Büyük hücreli anaplastik karsinom:

Daha çok periferde lokalize olma eğilimindedirler. Tümör hücreleri büyük olup, undiferansiye (anaplastik) özellik taşırlar. Hücre yapısı, öncelikle ikinci derecede veya küçük bronşlarda oluşması ve yayılım niteliği anedokarsinomaya benzer.

Adenokarsinom:

Periferde lokalize olurlar. Küboid ve silindirik hücrelerden oluşan glandüler bir görünümüleri vardır. Balgam, bronş lavaj, bronş biyopsisi ile teşhisi başarılı değildir. Kadınlar arasında görülen en sık akciğer kanseri türüdür.

Küçük hücreli anaplastik karsinom:

Daha çok santralde yerleşme eğilimindedirler. 'Kulchitsky' hücreleri olarak adlandırılan nöroendokrin karakterli hücrelerden orjin alırlar. Hücreler küçüktür ve yoğun olarak birarada bulunurlar. Çok sayıda somatostatin reseptörleri içerirler (4). Yüksek proliferasyon hızı, vasküler infiltrasyon, yoğun hiler ve mediastinal ilerleme, erken hematojen yayılma nitelikleri nedeniyle beş yıllık yaşam oranı %5'den azdır. Başlangıçta kemoterapi ve radyoterapiye cevabın iyi olmasına rağmen çoğu hasta 1-2 yıl içinde tedaviye dirençle rekürrens gösterirler.

Akciğer kanseri teorik olarak mukozadaki bir hücreden başlar ve bu hücreler geometrik artış göstererek çoğalırlar. Radyografide görülebilecek olan 1 cm'lik boyutu kazanmasına kadar geçen süre, akciğer kanserinin tipine göre değişir ve bu süre içinde %50 oranında

kan ve lenf damarları yoluyla yayılım olur. Tablo II'de bir kanser hücresinin çoğalması ve klinik tanı için geçen süreler histopatolojik tiplerine göre belirtilmiştir (3).

Tablo II: Akciğer kanserinin boyutu ve klinik tanı süresi

Histopatoloji	İki kat büyüme süresi (gün)	Malign değişiklikten klinik tanıya kadar geçen süre (yıl)		
		1 cm	3 cm	10 cm*
Skumöz hücreli karsinom	88	7.2	8.4	9.6
Adenokarsinom	101	13.2	15.4	17.6
Küçük hücreli karsinom	29	2.5	2.8	3.2
Büyük hücreli karsinom	86	7.1	8.2	9.4

* Tümör bu boyutu aldığı zaman ölüm yaklaşmıştır.

AKCİĞER KANSERLERİNİN PROGNOZU

Küçük hücre dışı akciğer kanserleri için en etkili tedavi yöntemi operasyondur. Ancak yine de teşhis edildikleri zaman %40'ından azı operasyon dönemindedir ve prognoz büyük oranda primer tümörün patolojisi, lenf nodu tutulumu ve tümörün evrelendirilmesine bağlıdır (5). Hiler ve mediastinal lenf nodları yaşam süresini belirleyen önemli bir göstergedir. Tümörün lokalizasyonu, boyutu, DNA içeriği ve tümör proliferatif indeksi tedavi prognozunu etkileyen diğer parametrelerdir (6, 7). Uygun tedavi ve minimal morbidite için hastalığın doğru evrelendirmesi büyük önem taşır.

AKCİĞER KANSERLERİNİN EVRELENDİRMESİ

Akciğer kanserlerinin evrelendirmesi primer tümör (T), bölgesel lenf düğümü (N), uzak metastazlarına (M) göre yapılır (8). Tablo III'de TNM klasifikasyonu görülmektedir.

Tablo III: TNM Klasifikasyonu

EVRE	TNM	Klasifikasyonu
I	T0 N0 M0	(Karsinoma insitu Primer tümöre ait radyolojik belirti, lenf nodu ve uzak metastaz yok)
	T1 N0 M0	(Tümör 3 cm'den küçük, lenf nodu ve uzak metastaz yok)
II	T1 N1 M0	(Tümör 3 cm'den küçük, peribronşiyal yada aynı taraftaki hiler lenf nodu metastazı var, uzak metastaz yok)
	T2 N0 M0	(Tümör 3 cm'den büyük veya büyüklüğü ne olursa olsun visseral plevra invazyonu, göğüs duvarı ve mediastene yayılım mevcut, karina tutulumu olmadan tümörün karinadan uzaklığı 2 cm'den az)
	T2 N1 M0	(T2 kriterleri ve mediastinal lenf nodu metastazı var)
III	T3/N0-1/M0	(Etraf dokulara yayılmış herhangi büyüklükte veya karinaya 2 cm'den daha yakın lokalize olmuş tümör, malign efüzyon, mediastinal lenf nodu metastazı var)
IV	T3 N1 M1	(T3 kriterleri, mediastinal lenf nodu ve uzak metastaz var)

Akciğer kanserlerinde sağ paratrakeal ve trakeobronşiyal lenf nodları sık tutulur. Primer tümörlerde lenfatik yayılım tek taraflı, metastazlarda ise iki taraflı ve simetriktir. Hiler ve mediastinal lenf nodu metastazının bulgusu lenf nodunun büyümesidir. Ancak normal boyuttaki lenf nodları mikroskopik düzeyde tümör odakları içerebilir (9). Aynı zamanda büyümüş lenf nodları akciğer kanserli hastalarda bile her zaman metastaza ait olmayabilir. Metastaz dışındaki tümöre reaktif enflamasyon, tümörün distalinde gelişen pnemoni, pnemokonyoz, tüberküloz gibi patolojiler de lenf nodlarında büyümeye neden olabilirler (10). Lenf nodu genişlemesinin tanıdaki spesifitesi her zaman sınırlıdır. NOM0 olan vakalarda rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam oranı %50'dir. Ancak hiler nodlar etkilenirse 5 yıllık yaşam oranı %20-30'a, mediastinal nodlar etkilenirse %10'a düşer (11).

Uzak metastazlar kan yoluyla olur. En sık kemik, beyin, surrenaller ve karaciğer tutulur. Akciğerden akciğere metastaz genellikle terminal evrede görülür.

AKCİĞER KANSERİNDE TANI

Akciğer kanseri tanısında kullanılan yöntemler; lezyonun benign yada malign olup olmadığı, malign ise akciğerde lokalizasyon bölgesi, hiler yada mediastinal nodların etkilenip etkilenmediği, beyin, kemik, karaciğer, göğüs duvarı, torasik kavite dışına yayılım olup olmadığı, lezyonun histolojik yapısının ve kemoterapi yada radyoterapiye cevabı tahmin edilebilirliği hakkında yeterli bilgiler vermelidir. Tanıda kullanılan testler kolay uygulanabilir, güvenilir ve gereksiz cerrahi girişimleri önleyecek nitelikte olmalıdır. Hastaların takibinde uzak metastazların ve lokal rekürrenslerin erken yakalanması önemlidir.

AKCİĞER KANSERİ TANISINDA KULLANILAN METODLAR

Akciğer kanserlerinin klinik belirtileri ve fizik muayene bulguları nonspesifiktir. Fleksible fiberoptik bronkoskopi yapılarak elde edilen biyopsi materyalinin incelenmesi ile akciğer kanseri tanısındaki sensitivite olasılığı %95'e ulaşmaktadır (3). Bundan başka günümüzde akciğer kanseri tanısı için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntülemenin primer rolü evrelendirmeye yardımcı olmak ve tedavi sonrası takiptir. Bu amaçla kullanılan yöntemler;

1. Konvansiyonel akciğer grafisi
2. Kompüterize tomografi (CT)
3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)
4. Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri

Konvansiyonel akciğer grafisi:

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda tanıda ilk uygulanacak görüntüleme yöntemi olarak önerilmiştir (12). Akciğer radyografisinin arka-ön ve yan olmak üzere iki pozisyonda çekilmesi değerlendirme açısından büyük önem taşır. Radyografide görülmesi için primer akciğer tümörünün çapının 1 cm'i geçmesi gerekmektedir. Akciğer kanserlerinin radyolojik bulguları periferik ve santral yerleşimlerine göre farklı olmak üzere genel olarak kenarları düzenli yada düzensiz homojen infiltran veya nodüler dansiteler şeklindedir

(13). Adenokarsinomların %70'i akciğer periferinde görülür. Santral tümörler genellikle hiler kitle şeklindedir. Hiler büyüme, kitlenin kendine veya lenf nodu tutulumuna bağlı olabilir. Asimetrik hiler büyüme veya hiluslar arasındaki yoğunluk farkı, akciğer kanseri için çok anlamlı bulgulardır. Santral tümörler bronş içine doğru ilerleyerek onu daraltabilir veya tümüyle tıkayarak distalde bronş obstrüksiyonuna bağlı kollaps gelişimine neden olabilir.

Plevral sıvı ve santral yerleşen tümörlerde frenik sinir invazyonuna bağlı diafragma paralizi görülebilir. Epidermoid kanserlerin %70'i perihiler bölgelerde santral olarak gelişirler.

Hastanın daha önceden çekilmiş göğüs filmi varsa yenileriyle karşılaştırılması tanı açısından oldukça önemlidir. Özellikle hilustaki değişiklikler, daha önceki görüntülerle karşılaştırınca nodüler lezyonların tanınması açısından uyarıcı olabilir (13, 14).

Kompüterize Tomografi:

Akciğer radyografisi ile saptanan lezyonun çevre ile ilişkisini belirlemede, düzensiz mediastinal kontürün ve mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde, kesit görüntü yöntemi önemli bilgiler sağlar. Evrelendirme için yapılan CT çalışmalarında major vasküler yapıları ve hilusu daha iyi değerlendirmek için bolus tarsında intravenöz iyotlu kantrast madde kullanılmalıdır (15). CT'nin akciğer kanserinin evrelendirilmesinde sınırlandığı nokta, lenf nodu tutulumunda sensitivitenin düşük olmasıdır. Nedeni, CT ile lenf nodunun iç yapısının değerlendirilememesidir. Lenf nodlarını değerlendirirken kullanılan tek parametre boyuttur. Mediastende çapı 1 cm'den büyük lenf nodları lenfadenopati (LAP) olarak kabul edilir. Çoğu radyolog lenf nodunun kısa aksının ölçümünü kullanarak 1 cm'den küçük boyutu negatif, 1-1.5 cm arası belirsiz, 1.5 cm'den büyük olanları kanser için şüpheli kabul eder ve histolojik olarak verifikasyonu gereklidir (16). Mediastinal lenf nodu tutulumunu ve metastazları göstermede sensitivitesi %95, spesifitesi %80 olarak bildirilmiştir (17). CT ile tümörün kemikte oluşturduğu destrüksiyon saptanabilir. Ancak mediasten, toraks duvarı gibi çevre dokulara invazyonunun olup olmadığını CT ile değerlendirmek zordur. CT'de tümörle komşu yapı arasındaki yağ gibi doğal planların silinmemiş olması makroskopik bir invazyon olmadığının güvenilir bir göstergesidir.

Manyetik rezonans görüntüleme:

Kompleks anatomiye sahip olan bölgelerde multiplanar kesit alma yeteneği ile MRI daha başarılıdır. Mediastinal ve büyük damar invazyonu olan hastalarda, santral yerleşimli tümörleri, distalindeki atelektazi ve obstrüktif konsolidasyondan ayırma sensitivitesi CT'den daha yüksektir (18). Tedavi sonrası hastaların değerlendirilmesinde CT ve MRI arasında anlamlı fark olmamasına rağmen T2 ağırlıklı görüntülemenin teorik bazı avantajları vardır. Yüksek sinyalli T2 görüntüleri rezidü tümör ile korele iken cerrahi yada radyasyon sonrası fibrozis daha düşük sinyalle koreledir (15). MRI'nın akciğer kanserlerinde spesifik endikasyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (13).

1. Mediastene invazyonu olduğundan şüphelenilen santral karsinom: MRI ile tümörün yayılımı tam olarak saptanır ve trakeal karinanın rekonstrüktif cerrahi için uygun olup olmadığı belirlenmeye çalışılır.
2. Atelektazi ile birlikte santral bronş karsinomu: Böyle vakalarda atelektazi / tümör ayrımı yapılabilir.
3. Superior sulcus tümörü: Multiplanar kesit alma yeteneği ve yüksek yumuşak doku kontrast rezolüsyonu nedeniyle tümör boyutları, çevre yayılımı ve invazyonu oldukça iyi değerlendirilir.
4. Aortopulmoner pencere tümörleri: Koronal kesitlerle tümörün aorta ve pulmoner ven invazyonu çok iyi değerlendirilir.
5. Göğüs duvarı, vertebra ve kalple süperpoze olan tümörler.
6. Kardiyofrenik açılara ve alt lobların medial kenarlarına lokalize tümörler.
7. Tedavi sonrası hastaların takibi.

NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda akciğer grafisi, CT, balgam sitolojisi, bronkoskopi ilk dönemdeki primer araştırma yöntemleridir. Akciğer kanserlerinde radyonüklid görüntülemenin rolü özellikle PET (Pozitron Emisyon Tomografi) teknolojisinin gelişmesiyle artmıştır. Ga-67, Tl-201, Tc99m MIBI, somatostatin analogları, monoklonal antikolar, F-18 FDG ve C-11 Methionine ile yapılan PET çalışmaları Nükleer Tıpta tümör görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda çok başlı gama kamera yöntemlerinin ve SPECT için daha yüksek etkinlikteki kompütürlerin gelişmesi tümör görüntülemesinde başarılı sonuçlar alınmasını sağlamıştır. SPECT yöntemi, primer lezyonun ve mediastinal tutulumun saptanması açısından planar görüntülemeye göre daha yararlı bulunmuştur. Günümüzde görüntüleme için gelişen yeni teknikler ve CT, MRI, SPECT, PET görüntülerinin birleştirilmesi, nükleer tıp yöntemi ile saptanan fizyolojik veya metabolik değişikliklerin yapısal anormallikler ile karşılaştırılması olanağını sağlamıştır (19, 20, 21).

GALYUM- 67 SİTRAT (GA-67)

Tümörlerde Ga-67 akümüülasyonu ilk defa 1969'da 'Hodgkin lenfoma'lı hastalarda bildirilmiştir (22). Ga-67 bir demir iyonu analogu gibi davranır ve intravenöz enjeksiyondan sonra %90'dan fazlası serum transferrine bağlanır. Ga-67-transferrin kompleksi kapiller endotelden sızarak tümör hücrelerinin yüzeyindeki transferrin reseptörlerine bağlanır ve muhtemelen absorbtif endostoz yoluyla hücre içine alınır ve hücre içinde ferritin gibi demir bağlayıcı proteinlerle bağlanır (23). Laktoferrin gibi demir bağlayıcı proteinler lenfoma türü bazı tümörlerde mevcuttur ve Ga-67 tutulumunda önemli rol oynarlar (24). Bununla birlikte, enfeksiyon bölgesindeki laktoferrin ve bakteriyel sideroforlara bağlanması nedeniyle enfeksiyon odağında lokalize olması tümöre yönelik spesifitesini azaltır (25). Kemoterapi ya da radyoterapi uygulanması tümörlerde Ga-67 tutulumunu azaltır (26).

Ga-67'nin akciğer kanserini görüntülemeye sensitivitesi %85-95 olarak bildirilmiştir (27,28). Tümörün histopatolojik tipi ve Ga-67 uptake'i arasındaki ilişki otoradyografik tekniklerle Hjelm ve ark. (29) tarafından bildirilmiştir. Anaplastik ve epidermoid tip kanserlerde tutulum adenokarsinomdan yüksek bulunmuştur. Ayrıca bir başka çalışmada da 1.5 cm'den küçük lezyonların Ga-67 ile görüntülenememesi vurgulanmıştır (30).

Ga-67 sintigrafisi özellikle hiler ve mediastinal yayılımın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Hiler ve mediastinal tutulum için yapılan çeşitli çalışmalarda mediastinal tutulumun değerlendirilmesinde sensitivitesi oldukça yüksek bulunmuştur (31).

Akciğer kanserlerinin ekstratorasik yayılımının değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmıştır (27). Ancak X-ray, CT ve tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldığı zaman ekstatorasik yayılımın değerlendirilmesi için tavsiye edilmemiştir. Akciğer kanseri tanısında Ga-67 sintigrafisi

görüntülerini yorumlarken; 1.5 - 2 cm'den küçük lezyonlar, sağ lobda hepatik uptake ile karışan lezyonlar, tümörün dejenerasyonu, nekrozu ve yeni sitotoksik ilaç uygulaması yanlış negatif sonuçlara yol açabilir.

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ

PET sistemi, tümör görüntülenmesinde başarıyla kullanılan en yeni yöntemlerden birisidir. PET yöntemi anatomiye ek olarak, incelenen dokunun fizyolojisi hakkında da yeterli bilgi vermektedir. PET ajanları normal dokular ve tümörler arasındaki metabolik veya fizyolojik farklılıklar temel alınarak seçilir. PET ajanları olarak siklotron ürünü olan C-11, O-15, N-13, F-18 gibi kısa yarı ömürlü pozitron yayan radyofarmosötikler kullanılır. Malign dokular normal dokularla karşılaştırıldığında daha yüksek glikolitik hıza sahiptir. F-18 FDG (Florodeoksiglikoz) PET metodu ile tümörlerdeki glikolitik hızın artışının ölçüldüğü vakalarda, tümörlerde glikolitik hızdaki artışın derecesi histolojik derece ile korele bulunmuş ve kötü prognoz gösteren yüksek grade'li tümörlerde daha yüksek glikolitik hız olduğu gösterilmiştir (32). C-11 metionin aminoasit metabolizmasını göstermek için kullanılmaktadır. Canlı tümör hücrelerinin metabolik aktivitesini yansıtan protein sentezinin hızlandığı durumlarda C-11 Metionin tutulumu artmaktadır (33). Klinik onkolojide PET teknolojisi şu amaçlar için kullanılır (34,35):

1. Malign lezyonlardan benign lezyonların ayrımı
2. Hastalığın evrelendirilmesi
3. Biyopsi için optimum lokalizasyonun saptanması
4. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi
5. Rezidüel kitlenin fibrozisden ayrımı
6. Radyonekrozdan rekürrensini ayrımı
7. Tümör rekürrensini saptanması

Primer akciğer tümörleri, mediastinal tutulum ve rezidüel ya da tekrarlayan akciğer kitlelerinin değerlendirmesinde FDG PET çalışmaları ümit vermesine rağmen, bu ajanın bulunabilirliği ve gerekli ekipmanın sağlanabilirliği bu yöntemin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

MONOKLONAL ANTİKORLAR

Tümör görüntüleme amacıyla kullanılan diğer bir yöntem spesifik görüntüleme yöntemlerinden biri olan monoklonal antikör görüntülemesidir. Monoklonal antikörler, çeşitli radyonüklidlerle (I-123, I-131, Tc-99m, In-111) işaretlenerek antijenin spesifik olduğu dokuların görüntülenmesini sağlarlar. Radyoaktif işaretli antikörlerin, primer akciğer lezyonlarını göstermede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen (%95), primer teşhisi tanımlamak için gerekli spesifiteye sahip değildirler (36). In-111 işaretli anti CEA antikörleri, In-111 MOC-31 ve anti HMFG (human milk fat globule) antikörleri, akciğer lezyonlarını göstermede başarı ile uygulanmıştır (37-39). Küçük hücreli akciğer kanserlerinin evrelendirilmesi için Tc-99m işaretli NR-LU -10 fab ile faz III çok merkezli çalışmalar yapılmaktadır (36). NR-LU-10 küçük hücreli akciğer kanserleri de dahil bir çok epiteliyal tümörde bulunan 40 Da'lık bir yüzey glikoproteinidir. Çoğu primer akciğer lezyonları, Tc-99m-NR-LU-10 fab ile planar görüntülerde gözlenmesine rağmen; SPECT, boyut, lokalizasyon ve ek lezyonlar açısından daha çok yardımcı olur. SPECT'deki antikör tutulumu olan bölgelerin yapısal anatomi ile karşılaştırılması için CT-SPECT birleşiminin kullanılması önerilmiştir (20). Monoklonal antikörler klinik kullanımda teorik ve pratik bir çok problemlere sahiptir. Radyoaktif işaretli antikör verilmesinden sonra, HAMA ("Human Antimouse Antikör") reaksiyonu gelişebilir. Yükselmiş HAMA seviyesi her antikörün immünojenitesine bağlıdır. Özellikle tekrar ikinci enjeksiyon gerektiren çalışmalarda HAMA reaksiyonu önemlidir. Bazı antikörlerin nonimmünojenik görünmesine rağmen HAMA gelişmesi, fragmanlarından ziyade intakt antikörlerinin uygulanmasında daha fazladır.

SOMATOSTATİN ANALOGLARI

İşaretli aminoasitler, timidin bileşikleri ve reseptörlere bağlanan ilaçların sentezindeki son gelişmeler, malign hastalıkların değerlendirilmesinde somatostatin analogları ile görüntüleme tekniğinin kullanımını artırmıştır. Somatostatin 14 aminoasit içeren bir peptid hormondur. Hipotalamus, serebral korteks, gastrointestinal sistem ve pankreasta bulunur. Santral sinir sisteminde gastrin, glukagon, insülin ve büyüme hormonunun salınımının inhibisyonu için bir nörotransmitter olarak rol oynar (40). Nöroendokrin kaynaklı

bir çok hücrede somatostatin reseptörleri bulunmaktadır. Nöroendokrin orjinli ve sekretuar granüllere sahip APUD ("Apud Prekürsör Uptake Dekarboksilasyon") sistemden köken alan bir çok tümörde (insülinoma, gastrinoma, paraganglioma, medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma gibi), lenfoma ve granülomalarda somatostatin reseptörleri tanımlanmıştır (41). Küçük hücreli akciğer kanserleri, nöroendokrin özellik göstermesine rağmen, çoğu küçük hücre dışı malign akciğer kanserlerinde bu özellik yoktur (42). Somatostatin analogu olan Octreotid'in In-111 ile işaretli formuyla yapılan sintigrafik çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanserlerinde primer tümör ve metastazlarının hepsi gösterilebilirken, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde sadece primer tümör gösterilebilmiştir (43). Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinin çoğunda somatostatin reseptörleri olmadığından, bu grup kanserlerdeki tutulumun muhtemelen tümörü çevreleyen dokulardaki ve peritümoral venlerdeki somatostatin reseptörlerine ve nöroendokrin hücrelerin hiperplazisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Somatostatin analoglarının küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında evrelendirme ve takipte kullanılabilirliği hakkında koordine klinik çalışmalar devam etmektedir. Somatostatin reseptör görüntülemeye normal dokulardaki reseptörlerde de tutulum olduğundan nonspesifite önemli bir problemdir. Bununla birlikte monoklonal antikolarla karşılaştırılınca "octreotide" daha küçük molekül ağırlığından dolayı kandan daha hızlı temizlenir ve daha iyi görüntüleme özelliklerine sahiptir.

TALYUM 201 KLORİD

Peryodik tablonun IIIA grubunda yer alan metalik bir element olan Talyum 201 (Tl-201) biyolojik özellikleriyle potasyuma benzeyen monovalan katyonik bir radyoizotoptur. Tl-203 (p, 3n) Pb-201→Tl-201 reaksiyonu ile siklotrondan üretilir. Elektron yakalama yoluyla Hg-201'e bozunur ve yarı ömrü 73 saattir. %88 abudansla 69-83 keV'lik, %12 abudansla 135 ve 167 keV'lik emisyonu uğrar.

Nükleer tıpta başlıca myokard görüntülemesi amacıyla kullanılır (44,45). 1975'de Lebowitz ve arkadaşları (44,45) Tl-201'in sezyum gibi tümörde konsantre olan alkali metallere benzerliğinden dolayı tümör görüntüleme için kullanımını önermişlerdir.

Hücre İçi Tl-201 Uptake Mekanizması:

Tl-201'in hücre içine uptake'i ile ilgili iki farklı mekanizma öne sürülmüştür. Birincisi hücre zarındaki Na-K ATP (ase) pompa sistemi aracılığı ile (%60) olan uptake mekanizmasıdır (46-48). Potasyum bu pompa sisteminde bir bölgeye bağlanırken Tl-201 iki bölgeye bağlanmaktadır. Na-K pompasını inhibe eden Ovabain, dijital ve furosemid Tl-201'in hücresel uptake'ini bloke eder (47,48). İkincisi transmembran elektropotansiyel gradyentle (%40) olan uptake mekanizmasıdır (49). Enjeksiyon sonrası tümör sıvısında başlıca serbest formda bulunur ve yalnızca çok küçük bir kısmı nükleer, mitokondriyal, mikrozomal fraksiyonlarda tutulur ve buralarda proteinlere bağlanır (50). Tl-201'in tümör dokusunda uptake'ini çeşitli faktörler etkiler (51). Bunlar; kan akımı, tümör hücresinin canlılığı, tümörün histopatolojik tipi, Na-K ATP (ase) sistemi, iyon contransport sistemi, kalsiyum iyon kanal sistemi, vasküler inmatürite nedeniyle sızıntı, artmış hücre membran permabilitesidir.

Optimum Görüntüleme Zamanı

En yüksek tümör/zemin oranına 11-20 dakikalar arasında ulaşılır. İntravenöz enjeksiyonu takiben 20-60 dakikalar arasında görüntüleme yapılabilir. Bu zaman periyodunda tümör / zemin oranında minimal değişiklikler olabilir. Tümörlerin çoğunda iki saatlik periyot sonunda Tl-201 %25 oranında tümör dokusundan temizlenir, fakat bazı tümörler aynı zaman periyodunda artmış Tl-201 uptake'ine sahiptirler (52).

Tl-201 İle Görüntülemenin Dezavantajları

Fiziksel, biyolojik özellikleri ve maliyeti ile ilgili dezavantajları vardır. Düşük foton enerjisi (69-83 keV) yumuşak dokuda atenüasyona uğrayarak özellikle planar görüntülerde rezolüsyonun kötü olmasına neden olur. Uzun yarı ömrü (73 saat) dolayısıyla hastaya verdiği radyasyon dozu yüksektir. 80 MBq ortalama doz 30 mSv'lik tüm vücut radyasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca normal tutulumun olduğu bölgeler lezyonun yorumunda güçlük yaratır. Bu nedenle abdominal ve pelvik bölgelerde kullanımı sınırlıdır. Çok başlı gama kamera sistemlerinin gelişmesi SPECT Tl-201 görüntülemenin rezolüsyonunun daha iyi olmasını ve daha hızlı işlem yapmayı sağlamıştır.

Tümör Görüntülemeye Tl-201 Kullanımının Amaçları

1. Malign lezyonlardan benign olanların ayrımı ve biyopsi için lokalizasyonu saptamak
2. Tümörün evresini saptamak
3. Operasyon öncesi kemoterapi ve radyoterapiye cevabı değerlendirmek, rezidü tümör ve/veya lokal rekürrensi saptamak
4. Tedavi sonrası nekrotik doku veya fibrozisten lokal rekürrensin ayrımı

Ga-67 ve Tl-201'in Karşılaştırılması

Tl-201 tümör görüntülemenin Ga-67'ye bazı avantajları vardır. Tl-201 akut enflamatuvar lezyonlardan malign tümörlerin ayrımı için Ga-67'den daha spesifiktir. Tl-201'in hücre içi uptake'i kemoterapi veya radyoterapiden etkilenmez. Ga-67 canlı ve nekrotik tümör dokusunun her ikisinde de tutulurken, Tl-201 yalnızca canlı tümör dokusunda tutulmaktadır.

Primer akciğer kanserlerinde Tl-201 ve Ga-67 ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada her iki radyofarmosütün uptake oranının tümörün histolojik tipiyle değiştiği bildirilmiştir (53). Bir başka çalışmada akciğer adenokarsinomlarının metastatik lezyonlarını göstermede Tl-201 Ga-67'den daha başarılı bulunmuştur (29).

Tc-99m SESTAMIBI

Tümör görüntüleme için kullanılan radyofarmosötiklerin uygun olmayan fiziksel özellikleri, bulunabilirlik problemleri, enjeksiyon sonrası uzun bekleme periyodu gibi dezavantajlarından dolayı teknesyum ile işaretlenebilen yeni ajanların araştırılması yoğunlaşmıştır. Tc-99m'in yüksek enerjisi (140 keV) ve daha kısa yarı ömrü (6 saat) 5 - 10 kat yüksek dozda intravenöz enjeksiyonuna izin verir. Teknesyumla işaretli radyofarmosötikler SPECT görüntülemeye daha uygundur. Tc-99m MIBI son yıllarda tümör görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) teknesyum (Tc-99m sestamibi) izonitril karbonu boyunca sıralanmış 6 lipofilik ligand ile çevrili santral Tc çekirdekli bir monovalan katyondur. Tc-99m'in hücrel uptake mekanizması Tl-201'den farklıdır. Lipofilik bir katyon olan Tc-99m MIBI hücre membranını elektrik potansiyel gradyenti ile pasif olarak geçer. Kan

akımı ve metabolik aktivite uptake'i etkiler. Hücre içinde düşük moleküler ağırlıklı (8000 Dalton) lizozomal bir proteine bağlanarak mitokondride akümüle olur, başlangıç uptake'inden sonra hücreden dışarı çıkmaz (54). Tc-99m MIBI'nin hücredeki net akümülasyonu mitokondriyal kontentin miktarına ve normal mitokondriyal fonksiyona bağlıdır.

Son zamanlarda Tc-99m MIBI'nin hücresel uptake'nin "Human Multidrug Resistans Gene (MDR)" üretimine neden olan plazma membran lipoproteini olan 170 k DA "p-glycoprotein (pgp)" varlığıyla etkilendiği ve ark. (55) tarafından hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Pgp bir çoğu lipofilik ve katyonik sitotoksik ajanlar için hücresel "efflux" pompası olarak fonksiyon görür. Tc-99m MIBI'nin tümör hücre akümülasyonu "pgp" seviyesi ile değişebilir. Pgp fonksiyonunu inhibe eden ilaçların MIBI akümülasyonunu 8-10 kez arttırdığı gösterilmiştir (55,56).

Tc-99m MIBI ile optimum tümör görüntüleme zamanı intravenöz enjeksiyondan sonra 10-60 dakika arasındaki peryottur. Tc-99m MIBI yaygın olarak myokardiyal perfüzyon görüntülemesinde kullanılmasına rağmen beyin, yumuşak doku, tiroid, kemik, paratiroid, akciğer gibi organların primer ve metastatik lezyonlarının gösterilmesinde de başarıyla kullanılmaktadır (57-59).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve Onkoloji Anabilim Dalları tarafından izlenen, yaşları 30 ile 70 arasında değişen (ortalama 54 ± 10), 4 kadın, 14 erkek olmak üzere toplam 18 hasta alınmıştır. Hastaların tanısı preoperatif bronkoskopik biyopsi (n=16) ve postoperatif cerrahi spesmenlerinden (n=2) konulmuştur. Tüm hastalar X-ray, CT, Tl-201 ve Tc-99m MIBI sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Hastaların 8'i yassı hücreli karsinom, 4'ü küçük hücreli karsinom, 2'si adenokarsinom, 1'i küçük hücre dışı malign epitelyoma, 3'ü metastaz (meme karsinomu=1, berrak hücreli böbrek karsinomu=1, yumuşak doku sarkomu=1) idi. Tablo III'de hastaların cins, yaş, histopatolojik tanı, lezyon lokalizasyonu ve CT temel alınarak saptanan lezyon boyutu görülmektedir.

Tl-201 Görüntüleme Protokolü:

2 mCi (74 MBq) Tl-201 intravenöz enjeksiyonundan sonra 15 dakika (erken) ve 3 saat (geç) planar SPECT görüntüleme yapıldı. Görüntülemede düşük enerjili paralel hol kollimatörlü tek başlı gama kamera kullanıldı (Toshiba GCA 602 A). %20 enerji penceresi 71 keV fotopeak üzerine yerleştirildi. Planar görüntüler 256x256 matrixte 5'er dakika anterior ve posterior toraks bölgesinden alındı. SPECT çalışması kamera 0° posteriordan başlayarak 360° rotasyonel açı boyunca 6°/30 saniye protokolüyle gerçekleştirildi.

Tc-99m MIBI Görüntüleme Protokolü:

Tl-201 görüntülemeden sonra aynı gün, 20mCi (740 MBq) Tc-99m MIBI intravenöz enjeksiyonunu takiben 15. dakikada, %20 enerji penceresi 140 keV fotopeak üzerine yerleştirilerek Tl-201 kayıt protokolü ile aynı protokolde planar ve SPECT görüntüleme yapıldı. Ticari MIBI kiti (TESST, Poland) üretim protokolüne göre hazırlandı.

Ham datalara, Tl-201 için Chessler - Butterworth filtresi; Tc-99m MIBI için Ramp-Butterworth filtresi kullanılarak (cutt-off frekansı 0.25 siklus/piksel, order:8) "back-projection" tekniği ile transaksiyel, sagittal ve koronal kesitler oluşturuldu ve 3 boyutlu görüntüler elde edildi.

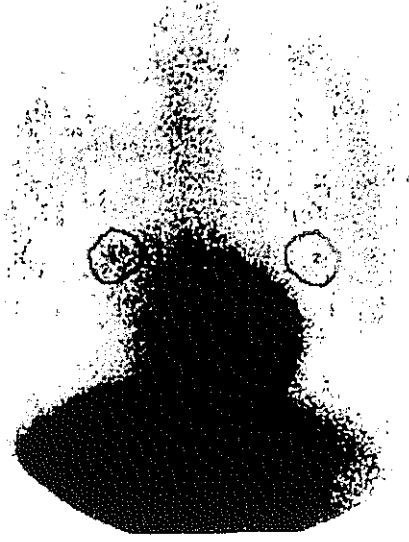
Tablo III. Yaş, cins, histopatolojik tanı, tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu

Hasta	Yaş	Cins	Histopatolojik tanı	Tümör Lokalizasyonu	Boyut (mm)
1	63	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sağ akciğer alt lob	55x100
2	61	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sol akciğer apikal	80x75
3	63	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sağ akciğer apikal Sağ akciğer hiler bölge	40x45 25x30
4	64	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sağ akciğer orta olb	40x33
5	68	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sağ akciğer hiler bölge	20x22
6	50	E	Yassı Hücreli Karsinom	(CT ile lezyon saptanmadı)	-
7	64	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sağ akciğer (opere)	-
8	47	E	Yassı Hücreli Karsinom	Sol akciğer (opere)	-
9	64	E	Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu	Sağ akciğer paratrakeal alan	80x75
10	54	K	Küçük Hücreli Akciğer karsinomu	Sağ akciğer paratrakeal alan	40x35
11	40	E	Küçük Hücreli Akciğer karsinomu	Sol akciğer apikal	35x40
12	53	E	Küçük Hücreli Akciğer karsinomu	Sağ akciğer alt lob	75x33
13	52	E	Adenokarsinom	Sağ akciğer bazal	50x40
14	42	K	Adenokarsinom	Sağ akciğer bazal	66x48
15	46	E	Küçük Hücre Dışı Malign Epitelyoma	Sol akciğer superior hiler bölge	81x69
16	30	K	Metastaz (Yumuşak doku sarkomu)	Sağ akciğer bazal	32x29
17	70	E	Metastaz (Berrak hücreli böbrek karsinomu)	Sağ akciğer bazal	35x40
18	51	K	Metastaz (Meme karsinomu)	Sağ akciğer orta lob	48x42

Görüntülerin Analizi:

Tüm görüntüler vizüel ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kantitatif analiz için Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar görüntülerden lezyon üzerinden ve karşı taraf normal akciğer dokusundan ilgi alanı

izdirilerek ortalama sayım değerleri bulundu (Şekil Ia). Tümör / nontmr oranı hesaplanarak tümör uptake oranı (TUO) bulundu. SPECT görüntülerinde kantitatif değerlendirme için lezyonun en aktif göründüğü transaksiyel kesitten lezyon üzerinden ve karşı taraf normal akciğer dokusundan ilgi alanları çizdirilerek ortalama sayım değerleri bulundu ve tümör / nontmr oranı ile tümör uptake oranı (TUO) elde edildi (Şekil Ib).



Şekil Ia: Planar görüntülerden TUO hesabında kullanılan ilgi alanları



Şekil Ib: SPECT görüntülerden (transaksiyel kesit) TUO hesabında kullanılan ilgi alanları

BULGULAR

İkisi postoperatif rezidü doku kontrolü amacı ile incelenen (7 ve 8 no'lu hastalar), toplam 18 hastada 15 lezyon CT'de görüntülenmiştir. Mevcut 15 lezyonun (15/15, %100) hepsi Tl-201 ve Tc-99m MIBI SPECT görüntüleme modaliteleri ile saptanmıştır. Rekürrens kontrolü için gönderilen iki hastada CT ile lezyon saptanamamıştır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI görüntüleme yöntemleri ile de lezyon saptanamamıştır. Bu hastalar rekürrens yönünden negatif kabul edilerek takibe alınmışlardır. Bir hastada (7 no'lu hasta) Tl-201 ve Tc-99m MIBI SPECT görüntüleme ile lezyon saptanabildiği halde Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar görüntüleme yöntemi ile lezyon saptanamamıştır (14/15 %93), (Şekil II). Planar görüntüleme ile saptanamayan bu lezyon, çalışmaya dahil edilen lezyonlar içinde en küçük boyuta sahipti (20x22 mm). Üç no'lu hastada iki farklı lokalizasyonda mevcut olan kitlelerden, iki ayrı TUO'ları hesaplanmıştır (Şekil III). Bir hastada (6 nolu hasta) bronkoscopi ile kitle tesbit edilerek biyopsi alınmıştır. CT ile kitlenin tespit edilemediği bu hastada Tl-201 ve Tc-99m MIBI ile de lezyon saptanamamıştır. Histolojik tiplerine göre ayırım yapmaksızın hesaplanan TUO'ları Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo V, VI, VII, VIII ve IX'da tümör histolojik tiplerine göre sırasıyla yassı hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, adenokarsinom, metastaz ve küçük hücre dışı malign epitelyoma gruplarındaki planar ve SPECT çalışmalarında elde edilen TUO'ları görülmektedir.

Tablo IV. Planar ve SPECT TUO

No	Histopatolojik Tanı	Planar TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl-201	Geç Tl-201	MIBI	Erken Tl-201	Geç Tl-201	MIBI
1	Yassı Hücreli Karsinom	1.47	1.45	1.29	1.90	1.66	1.59
2	Yassı Hücreli Karsinom	1.74	1.94	1.50	2.17	2.18	1.52
3	Yassı Hücreli Karsinom	1.61	1.50	1.39	2.45	2.38	2.61
		1.54	1.50	1.45	2.16	2.56	1.90
4	Yassı Hücreli Karsinom	1.60	1.31	1.39	2.01	1.96	1.63
5	Yassı Hücreli Karsinom*				1.20		1.31
6	Yassı Hücreli Karsinom**						
7	Yassı Hücreli Karsinom #						
8	Yassı Hücreli Karsinom #						
9	Küçük Hücreli Karsinom	1.39	1.38	1.52	1.62	1.80	1.81
10	Küçük Hücreli Karsinom	1.15	1.29	1.10	1.15	1.40	1.30
11	Küçük Hücreli Karsinom	1.33	1.16	1.34	1.79	1.69	1.51
12	Küçük Hücreli Karsinom	1.90	1.65	1.85	2.34	2.96	2.75
13	Adenokarsinom †	1.19		1.20	1.40		1.35
14	Adenokarsinom	1.41	1.31	1.41	2.85	3.56	2.68
15	Küçük Hücre Dışı Malign Epitelyoma	1.36	1.46	1.58	1.65	1.69	1.65
16	Metastaz (Yumuşak Doku Sarkomu)	1.46	1.41	1.34	1.51	1.69	1.65
17	Metastaz (Berrak Hücreli Böbrek Karsinomu) ‡				3.11	2.71	2.23
18	Metastaz (Meme Karsinomu)	2.03	1.84	1.51	2.08	1.89	1.52
Ortalama ± SD		1.48±0.23	1.47±0.22	1.39±0.14	1.91±0.23	2.04±0.41	1.78±0.23

* Planar görüntüleme ile lezyon saptanamamıştır. Hastanın genel durumu uygun olmadığından dolayı geç Tl-201 görüntüleme yapılamamıştır.

** Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntüleme ile lezyon saptanamamıştır.

Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntüleme ile rekürrense ait lezyon saptanamamıştır.

† Hastanın genel durumu uygun olmadığından Tl-201 geç görüntüleme yapılamamıştır.

‡ Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar görüntülerden teknik nedenlerden dolayı TUO hesaplanamamıştır.

Tablo V. Yassı hücreli karsinomda TUO

No	Histopatolojik Tanı	PLANAR TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl-201 n=5	Geç Tl-201 n=5	MIBI n=5	Erken Tl-201 n=6	Geç Tl-201 n=5	MIBI n=6
1	Yassı Hücreli Karsinom	1.47	1.45	1.29	1.90	1.66	1.59
2	Yassı Hücreli Karsinom	1.74	1.94	1.50	2.17	2.18	1.52
3	Yassı Hücreli Karsinom	1.61	1.50	1.39	2.45	2.38	2.61
		1.54	1.50	1.45	2.16	2.56	1.90
4	Yassı Hücreli Karsinom	1.60	1.31	1.39	2.01	1.96	1.63
5	Yassı Hücreli Karsinom	-	-	-	1.20	-	1.31
Ortalama $\pm$ SD		1.59 $\pm$ 0.90	1.54 $\pm$ 0.23	1.40 $\pm$ 0.07	1.85 $\pm$ 0.51	2.14 $\pm$ 0.81	1.65 $\pm$ 0.50

Tablo VI. Küçük hücreli karsinomda TUO

No	Histopatolojik Tanı	PLANAR TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl-201 n=4	Geç Tl-201 n=4	MIBI n=4	Erken Tl-201 n=4	Geç Tl-201 n=4	MIBI n=4
9	Küçük Hücreli Karsinom	1.39	1.38	1.52	1.62	1.80	1.81
10	Küçük Hücreli Karsinom	1.15	1.29	1.10	1.15	1.40	1.30
11	Küçük Hücreli Karsinom	1.33	1.16	1.34	1.79	1.69	1.51
12	Küçük Hücreli Karsinom	1.90	1.65	1.85	2.34	2.96	2.75
Ortalama $\pm$ SD		1.44 $\pm$ 0.32	1.37 $\pm$ 0.20	1.45 $\pm$ 0.31	1.72 $\pm$ 0.49	1.96 $\pm$ 0.68	1.84 $\pm$ 0.64

Tablo VII. Adenokarsinomda TUO

No	Histopatolojik Tanı	PLANAR TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl-201 n=2	Geç Tl-201 n=1	MIBI n=2	Erken Tl-201 n=2	Geç Tl-201 n=1	MIBI n=2
13	Adenokarsinom	1.19	-	1.20	1.40	-	1.35
14	Adenokarsinom	1.41	1.31	1.41	2.85	3.56	2.68
Ortalama $\pm$ SD		1.30 $\pm$ 0.15	1.31	1.31 $\pm$ 0.14	2.12 $\pm$ 0.12	3.56	2.01 $\pm$ 0.94

Tablo VIII. Küçük hücre dışı malign epitelyomada TUO

No	Histopatolojik Tanı	PLANAR TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl-201 n=1	Geç Tl-201 n=1	MIBI n=1	Erken Tl-201 n=1	Geç Tl-201 n=1	MIBI n=1
15	Küçük hücre dışı malign epitelyoma	1.36	1.46	1.58	1.65	1.69	1.65

Tablo IX. Metastatik akciğer karsinomlarında TUO

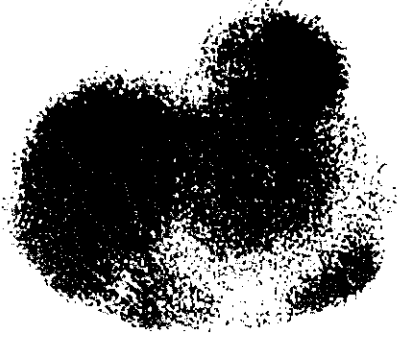
No	Histopatolojik Tanı	PLANAR TUO			SPECT TUO		
		Erken Tl- 201 n=2	Geç Tl- 201 n=2	MIBI n=2	Erken Tl- 201 n=3	Geç Tl- 201 n=3	MIBI n=3
16	Metastaz (Yumuşak doku sarkomu)	1.46	1.41	1.34	1.51	1.69	1.65
17	Metastaz (Berrak hücreli böbrek tümörü)	-	-	-	3.11	2.71	2.35
18	Metastaz (Meme Karsinomu)	2.03	1.84	1.51	2.08	1.89	1.52
Ortalama $\pm$ SD		1.74 $\pm$ 0.40	1.62 $\pm$ 0.23	1.45 $\pm$ 0.82	1.98 $\pm$ 0.82	1.95 $\pm$ 0.52	1.73 $\pm$ 0.40

1 ve 15 no'lu hastaların Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntülerinde lezyon periferinde artmış aktive tutulumunun olduğu ve lezyon santralinde aktivite doluşu olmadığı görülmüştür. Bu hastaların CT tetkikinde de lezyon santraline kontrast madde doluşu olmadığı saptanmıştır. Şekil IV'de 1 no'lu hastaya ait X-ray, CT ve MIBI planar ve SPECT tetkikleri görülmektedir. Bu görünüm paterni, lezyonun santralde nekroza uğradığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu hastalarda TUO'ı hesaplanırken çizdirilen ilgi alanına yalnızca lezyonun periferindeki aktif alan dahil edilmiştir.

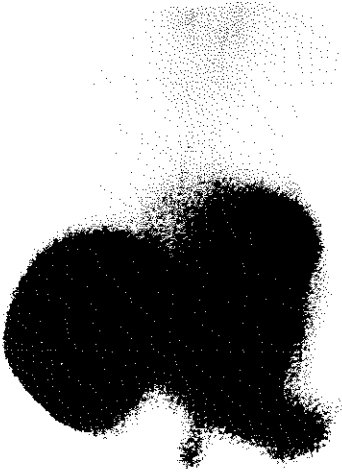
Planar ve SPECT görüntüleme arasındaki TUO, iki grup arasındaki farkın anlamlılık testiyle değerlendirilmiştir. SPECT görüntülemede elde edilen TUO değerinin, planar TUO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ("Paired-t" testi, $p < 0.005$).

Farklı histopatolojik tipler ve TUO arasındaki ilişki "Kruskal - Wallis" varyans analizi ile değerlendirilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.005$).

Tl-201 planar ve Tc-99m planar, Tl-201 SPECT ve Tc-99m MIBI SPECT datalarından elde edilen TUO ortalamaları arasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.005$).



a: CT'de sağ hiler bölgede saptanan 20x22 mm boyutlarındaki lezyona ait patolojik Tl-201 akümülayonu izlenmemektedir.

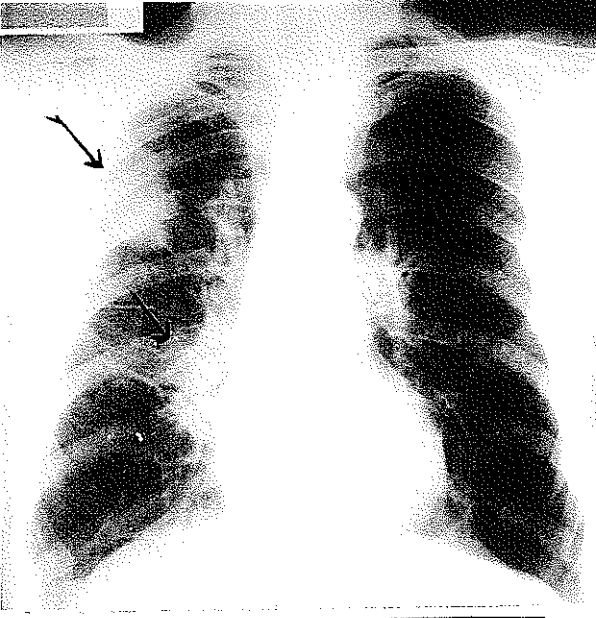


b: CT'de sağ hiler bölgede saptanan 20x22 mm boyutlarındaki lezyona ait patolojik Tc-99m MIBI akümülayonu izlenmemektedir.



c: Okla işaretli bölge CT'de sağ hiler bölgede saptanan 20x22 mm boyutlarındaki lezyonla uyumlu Tc-99m MIBI akümülayonu göstermektedir.

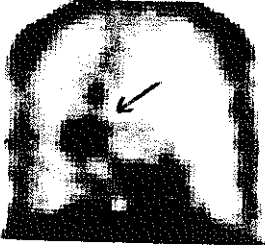
Şekil II. Yassı hücreli karsinom tanısı almış 5 no'lu hastaya ait; **a)**Tl-201 planar, **b)**Tc-99m MIBI planar, **c)**Tc-99m MIBI SPECT (transaksiyel kesit) görüntüleri.



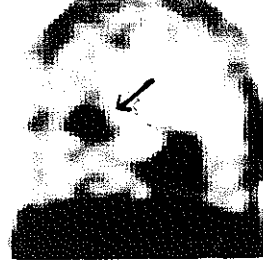
a) Okla işaretli alanlar her iki lokalizasyondaki kitleyi göstermektedir



b) Okla işaretli bölgede (sağ hiler alanda) 25x30 cm boyutlarındaki kitleye ait görünüm izlenmektedir



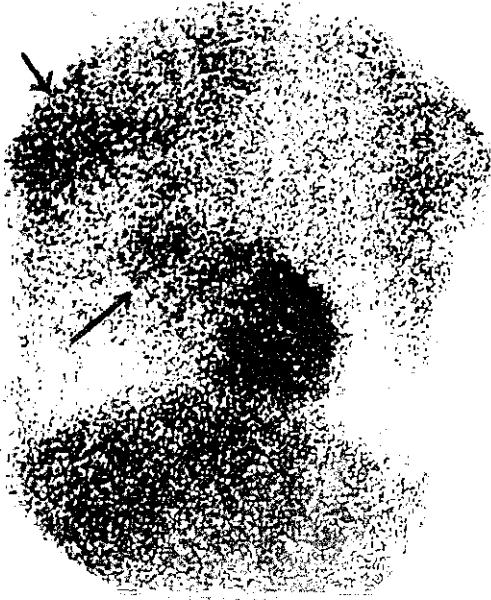
c) Okla işaretli bölgede CT'de izlenen sağ hiler bölgedeki alanla uyumlu Tc-99m MIBI akümüasyonu izlenmektedir



d) Okla işaretli bölgede CT'de izlenen sağ hiler bölgedeki alanla uyumlu Tl-201 akümüasyonu izlenmektedir

Şekil III.i Yassı hücreli karsinom tanısı alan ve sağ akciğerde iki ayrı yerde lezyonu olan 2 nolu hastaya ait görüntüler

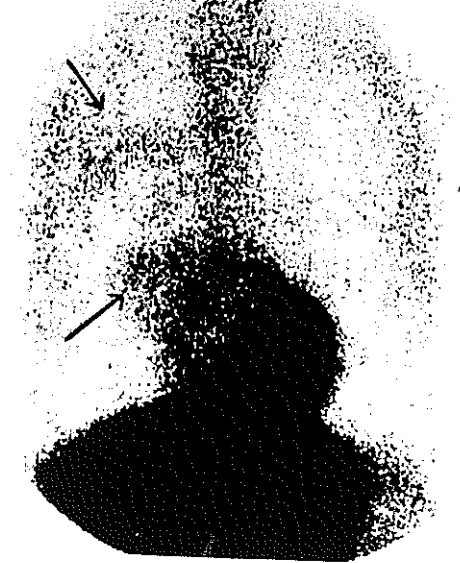
a) P-A akciğer grafisi, b) CT (transaksiyel kesit), c) Tc-99m MIBI (koronal kesit) SPECT, d) Tl-201 SPECT (koronal kesit) görüntüleme



e) Okla gösterilen bölgelerde her iki lokalizasyondaki erken Tl-201 akümüasyonu görülmektedir.

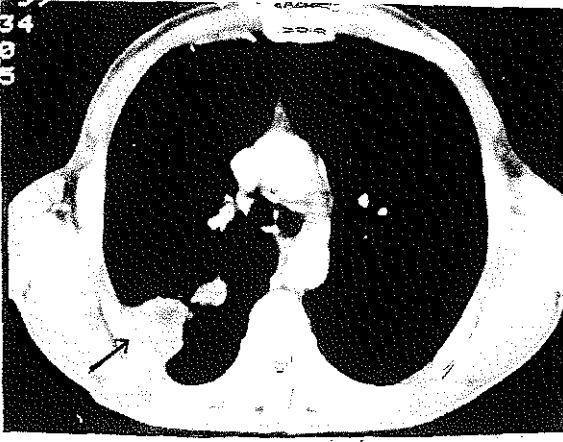


f) Okla gösterilen bölgelerde her iki lokalizasyondaki geç Tl-201 akümüasyonu görülmektedir



g) Okla gösterilen bölgelerde her iki lokalizasyondaki Tc-99m MIBI akümüasyonu görülmektedir.

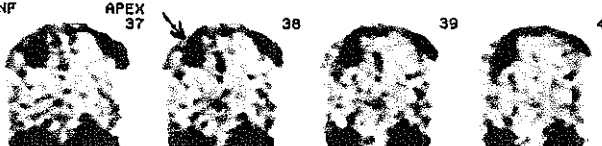
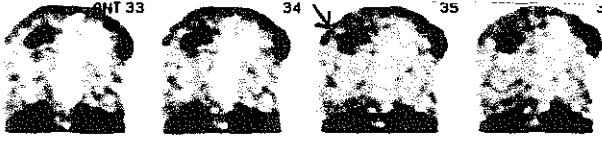
Şekil III.ii Yassı hücreli karsinom tanısı alan ve sağ akciğerde iki ayrı yerde lezyonu olan hastaya ait görüntüler.
e)Tl-201 erken planar görüntüleme, f)Tl-201 geç planar görüntüleme, g)Tc-99m MIBI planar görüntüleme.



h) Okla gösterilen bölgede 40x45 cm kitleye ait görüntü izlenmektedir



ı) Okla gösterilen bölgede CT'de izlenen 40x45 cm boyutlarında lezyona ait Tc-99m MIBI akümülayonu izlenmektedir

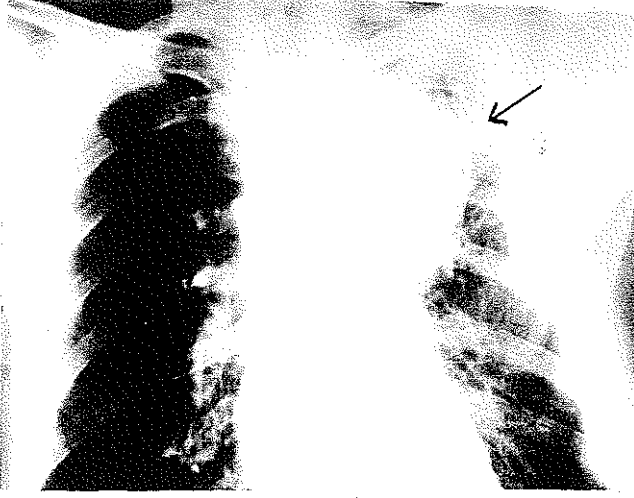


j) Okla gösterilen bölgede CT'de izlenen 40x45 cm boyutlarında lezyona ait Tl-201 akümülayonu izlenmektedir

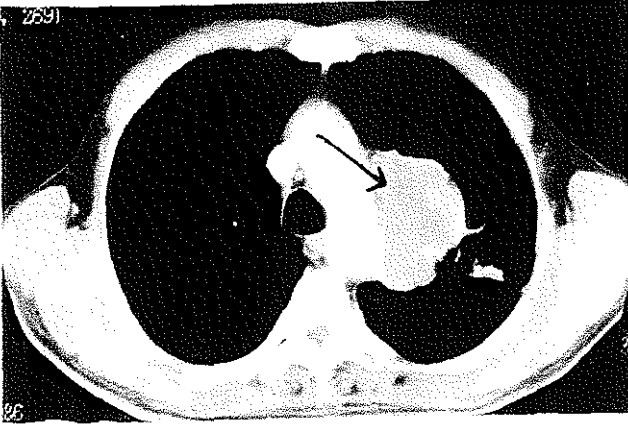


Şekil III.iii. Yassı hücreli karsinom tanısı alan ve sağ akciğerde iki ayrı yerde lezyonu olan hastaya ait görüntüler.

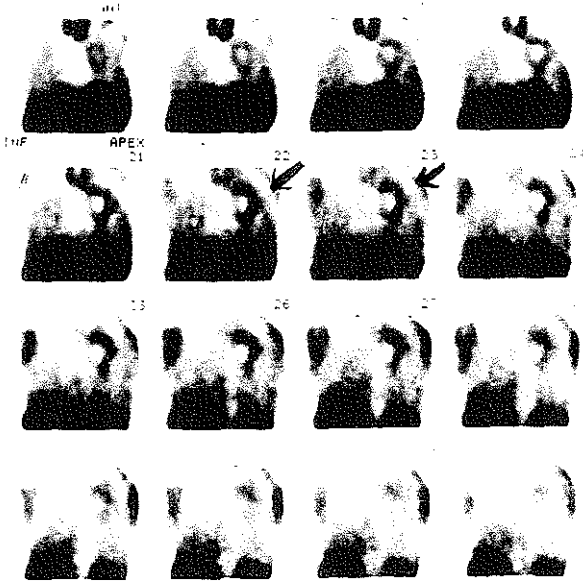
h)CT (transaksiyel kesit) görüntüleri, ı)Tc-99m MIBI SPECT (koronal kesit), j)Tl-201 SPECT (koronal kesit) görüntüleri.



a) Okla işaretli bölgede sol akciğer üst kısımda lezyona ait görünüm izlenmektedir



b) Okla işaretli bölgede 55x100 cm boyutlarında merkezinde kontrast madde doluşu izlenmeyen periferinde kontrast maddeyi tutan kitle izlenmektedir

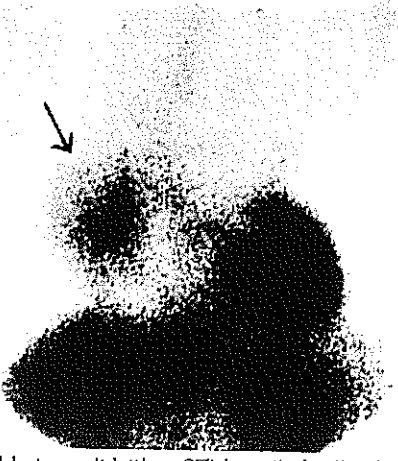


c) Okla işaretli bölgede santialı hipoaktif, çevresinde Tc-99m MIBI akümülayyonu olan lezyon görülmektedir

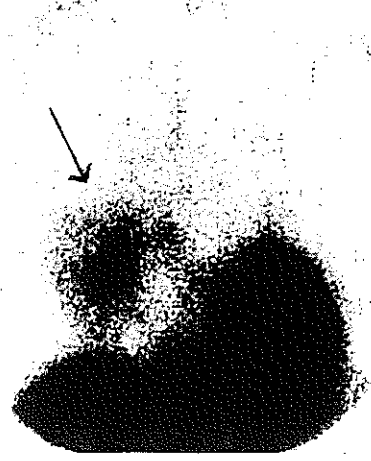


d) Okla işaretli bölgede merkezi hipoaktif, çevresinde Tc-99m MIBI akümülayyonu izlenen lezyon görülmektedir

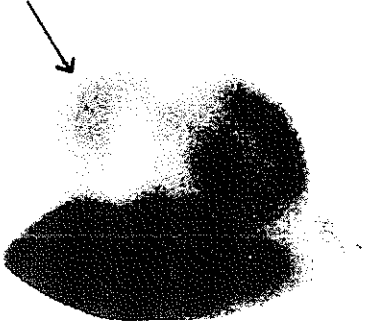
Şekil IV. Yassı hücreli karsinom tanısı almış 1 no'lu hastaya ait görüntüler ;
 a)Düz akciğer grafisi, b)CT (transaksiyel kesit), c)Tc-99m MIBI (koronal kesit) SPECT, d)Tc-99m MIBI planar görüntüleme.



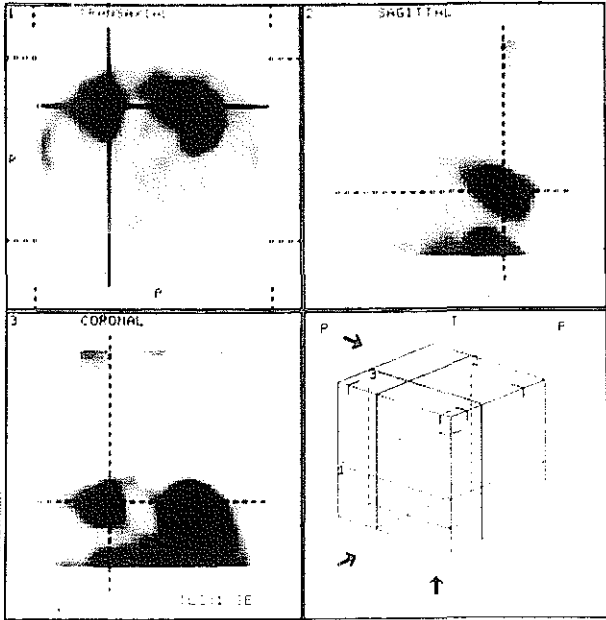
a) Okla işaretli bölge CT'de sağ akciğer bazalde saptanan 35x40 cm boyutlarındaki lezyona ait patolojik Tl-201 (erken)aktivite tutulumunu göstermektedir



b) Okla işaretli bölge CT'de sağ akciğer bazalde saptanan 35x40 cm boyutlarındaki lezyona ait patolojik Tl-201 (geç) aktivite tutulumunu göstermektedir



c) Okla işaretli bölge CT'de sağ akciğer bazalde saptanan 35x40cm boyutlarındaki lezyona ait patolojik Tc-99m MIBI aktivite tutulumunu göstermektedir



d) CT'de saptanan lezyonun transaksial, sagittal ve koronal kesitler alınarak oluşturulan üç boyutlu görüntüsü izlenmektedir

Şekil V. Berrak hücreli böbrek karsinomuna bağlı akciğer metastazı olan 17 no'lu hastaya ait görüntüler ;
a)Tl-201 erken planar, b)Tl-201 geç planar, c)Tc-99m MIBI planar, d)Tl-201 geç SPECT üç boyutlu görüntüler.

TARTIŞMA

Akciğer kanseri günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Akciğer kanserinden şüphelenilen hastalarda araştırmalar direkt olarak tanının kesinleşmesi, evrelendirme, operabilite olasılığı ve hastanın cerrahiden göreceği yarar yönünde olmalıdır. Akciğer kanseri tanısında radyonüklid görüntülemenin rolü özellikle PET teknolojisinin gelişmesiyle artmıştır (34,35). İskelet metastazlarının saptanmasında kullanılan kemik sintigrafisi, Ga-67, somatostatin reseptör görüntüleme, Tl-201, Teknesyumla işaretlenebilen bileşikler (Tc-99m MIBI, Tc-99m V DMSA, Tc-99m Glukoheptonat, Tc-99m Tetrafosmin) ve PET görüntüleme gibi nükleer tıp yöntemleri, akciğer kanserinin evrelendirilmesinde (hiler ve mediastinal yayılım ve uzak metastazları tanımlamak), takibinde (rekürrens yada rezidü hastalık) ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (22,31, 60-65). Ancak bu ajanlar sensitivite ve spesifitelerinin düşük olması, rutin kullanımda mevcudiyetleri, maliyetleri, uygunsuz fiziksel özellikleri, enjeksiyon sonrası uzun bekleme periyodu gibi farklı dezavantajlara sahiptir. Monoklonal antikor görüntüleme spesifik bir metod olarak önerilmiştir, ancak klinik kullanımda teorik ve pratik bir çok problemlere sahiptir (36-39).

Bu ajanlar arasında Tl-201 ve Tc-99m MIBI günümüzde tümör görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli insan kanser hücre kültürlerinde Tc-99m MIBI akümüasyonu gösterilmiştir (66). İnsan kanser hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda Tc-99m MIBI'nin invitro dağılımının kan akımının basit bir fonksiyonu olmadığı, aynı zamanda hücrenin metabolik fonksiyonunu da yansıttığı gösterilmiştir. Hücresel Tc-99m MIBI uptake'i başlıca MIBI'nin liposolüblesi ve hücre membran potansiyeli ile ilgilidir (54). Tümör hücrelerinin plazma membran potansiyelleri ve hücrenin mitokondriyal içeriği bu ajanın tümör hücre uptake'inde önemli rol oynar. Ayrıca artmış tümör kan akımı ve kapiller permeabilite gibi indirekt fenomenler de uptake'de etkilidir. Tümörlerde artmış Tc-99m MIBI uptake'i farklı neoplastik dokularda çeşitli klinik çalışmalarla

desteklenmiştir (57-59, 67). Hassan ve arkadaşları (67) tarafından yapılan bir çalışmada malign ve benign dokularda MIBI uptake'inin kinetiği çalışılmış ve malign tümörlerde uptake'nin hızlı olduğu ve perfüzyonla ilişkili olarak 1. dakikada peak uptake'e ulaştığı bildirilmiştir. Tc-99m MIBI'nin diğer tümör görüntüleme ajanlarına belirgin avantajı teknesyumla işaretlenebilmesi, görüntü kalitesi olarak Ga-67 ve Tl-201'e göre daha iyi olması, daha yüksek doz enjekte edilebilmesi ve hastaya daha az radyasyon dozu vermesidir. Ayrıca dinamik, statik ve tomografik çalışmalara da oldukça uygundur. Çeşitli klinik çalışmalarda primer akciğer kanserleri Tc-99m MIBI ile başarıyla gösterilmiştir (58,60,67,68).

Tl-201 nükleer tıpta myokard perfüzyon sintigrafisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak tümörlerde de akümülyasyonuna ait çeşitli çalışmalar vardır (51, 69-71). Tümör hücrelerinde Tl-201 uptake mekanizması tam olarak açık değildir. Sehweil ve arkadaşları (72) tümör hücrelerinde Tl-201 uptake'nin kan akımı kadar, Na-K ATP (ase) pompa sistemine de bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda tümörün canlılığı, tipi, artmış hücre membran permabilitesi gibi faktörlerde tümör uptake'inde etkilidir. Akciğer kanserlerinde Tl-201 uptake'i ilk defa Cox ve arkadaşları'nın (73) yaptıkları çalışmalarda bildirilmiştir. Daha sonraları Salvatore ve arkadaşları (74), Hisada ve Tonami (69) primer akciğer kanserlerinde Tl-201 akümülyasyonunu bildirmişlerdir. Ancak granüloamatöz nodal tüberküloz, sarkoidoz gibi benign durumlarda da Tl-201 akümülyasyonu olması malign tümörlerdeki uptake'in spesifitesini düşürmektedir (75). Bu problemten dolayı Tonami ve arkadaşları (76) malign ve benign lezyonların ayrımı için 15 dakika erken ve 2 saat geç görüntüleme yöntemini önermişlerdir.

Çalışmamızda farklı primer ve metastatik histopatolojik tanıları olan toplam 18 hastaya Tl-201 ve Tc-99m MIBI tümör görüntüleme yapılmıştır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI Planar ve SPECT TUO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.005$). Çeşitli malign tümörlerde Tl-201 ve Tc-99m MIBI'nin karşılaştırıldığı Aktolun ve arkadaşlarının (60) yaptıkları bir çalışmada, lezyonu saptama yönünden Tc-99m MIBI'nin sensitivitesi hafifce daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserlerinde Tc-99m MIBI ve Tl-201 uptake'inin karşılaştırıldığı Müller ve arkadaşlarınca (77) yapılan başka bir çalışmada ise sensitiviteleri benzer bulunmuştur. Tc-99m

MIBI, teknesyumun görüntü kalitesinin Tl-201'e daha üstün olması ve hastanın aldığı radyasyon dozunun daha düşük olmasından dolayı tercih edilebilecek bir ajandır.

Tl-201 ve Tc-99m MIBI'nin tümör görüntülemesindeki diagnostik sensitivitesi planar görüntüleme yerine SPECT yöntemi kullanılarak artırılabilir. Lezyonun boyutu sintigrafik yöntemlerle saptanabilirliği açısından oldukça önemlidir. SPECT görüntülemenin sensitivitesi planar yöntemle saptanamayan küçük lezyonları saptamada daha yüksektir. Bizim çalışmamızda da bir hastada Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar yöntemle lezyon saptanamamasına rağmen, Tl-201 ve Tc-99m MIBI SPECT yöntemi ile lezyon saptanmıştır. Bu hasta çalışma grubumuzdaki en küçük lezyon boyutuna sahip hastadır (20x22 mm). Planar TUO ve SPECT TUO arasındaki farkın anlamlılık testinde SPECT yönteminin planar yöntemle göre daha üstün olduğu bulunmuştur ($p<0.005$). Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla uyumlu olarak son yıllarda yapılan planar ve SPECT çalışmalarında lezyonun saptanabilirliği açısından SPECT'de sensitivite daha yüksek bulunmuştur (58,68,75,78,79). Tonami ve arkadaşları (83) şüpheli malign pulmoner lezyonları olan hastalarda Tl-201 SPECT görüntüleme yapmışlar ve 20 mm'den küçük lezyonları görüntüleyememişlerdir. Küçük lezyonlarda parsiyel volümün etkisinden dolayı sensitivite kaybı olabileceğini bildirmişlerdir. Suga ve arkadaşları (75) 20 mm'den büyük lezyonlarda Tl-201 uptake'i gözlemişlerdir. Sechweil ve arkadaşları (70) 25 mm'den büyük lezyonlarda Tl-201 uptake'i gözlemişler ve primer akciğer kanserlerinde planar görüntülemenin sensitivitesini %86 olarak bildirmişlerdir.

Akciğer kanserinin görüntülenmesinde kullanılan X-ray, CT, MRI gibi radyolojik yöntemler tümörün anatomik detayını ve çevre dokularla ilişkisini oldukça iyi tanımlar. Ancak tedavi sonrası fibrozis, rezidü hastalık veya nekroz konvansiyonel radyolojik yöntemlerle saptanamaz. Özellikle nükleer tıpta kullanılan sintigrafik yöntemler rekürrens, fibrozis yada nekrozun rezidü tümör dokusundan ayırımında radyolojik yöntemlerden daha üstündür (80,81). Bizim çalışmamızda postoperatif rekürrens kontrolü için gönderilen iki hastada CT ile kitle saptanamamıştır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI görüntüleme yöntemleriyle de lezyona ait uptake izlenememiştir. Hastalar rekürrens açısından negatif kabul edilerek takibe alınmıştır.

Akciğer kanserinde metastatik tutulumu olan hastalarda hiler ve mediastinal lenf nodlarını saptamada CT'nin yeteneği sınırlıdır. CT'de lenf nodu tutulumu anatomik olarak değerlendirilmekte ve tutulum lenf nodundaki genişleme dikkate alınarak söylenmektedir. Ancak normal boyuttaki lenf nodları mikroskopik odak içerebilir. CT'de mediastinal lenf nodları normal görünse bile hastaların %10'unda torokotomide metastatik hastalık görülmektedir (82). Böyle hastalarda altta yatan kollaps ve/veya plevral efüzyon CT, X-ray sonuçlarının yorumlanmasında zorluk yaratmaktadır. Genişlemiş lenf nodu pnemokonyoz, histoplazmozis, tüberküloz gibi benign olaylara sekonder gelişebilir. Sintigrafik yöntemlerle lenf nodunun fonksiyonel değerlendirilmesi yapılmaktadır. Tc-99m MIBI ve Tl-201 ile akciğer kanserlerinde lenf nodu tutulumları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (31,60,68,70). Le Bouthiller ve arkadaşlarının (83) yaptıkları bir çalışmada Tc-99m MIBI'nin primer akciğer kanserinin görüntülenmesinde sensitivitesi %96, mediastinal tutulum için %100 bulunmuştur. Bizim çalışma grubumuza dahil edilen tüm hastalarda CT ile patolojik boyutta lenf nodu saptanamamıştır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI görüntüleme yöntemleriyle de hiler ve mediastinal lenfadenopatiye ait tutulum izlenmemiştir.

Tümörün histolojik tipi ve radyofarmasötik uptake'leri arasında ilişki çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Tagawa ve arkadaşlarının (53) yaptıkları bir çalışmada Tl-201 uptake'i adenokarsinomda, küçük hücreli ve epidermoid karsinomdan yüksek bulunmuştur. Duman ve arkadaşlarının (81) çalışmalarında farklı malign histopatolojik gruplar arasında tümör uptake'i yönünden anlamlı bir fark saptanamamıştır. Sechweil ve arkadaşlarının (70) farklı histopatolojik tipler arasında Tl-201 ile yaptıkları bir çalışmada sensitivite değerleri epidermoid karsinom için %91, adenokarsinom için %84, küçük hücreli karsinom için %64 bulunmuştur. Çalışmamızda Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT TUO değerleri ile tümör histopatolojik tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır (Kruskal - Wallis varyans analizi, $p>0.005$). Vaka sayımızın az olması kesin bir sonuç söyleme için yetersiz olabilir. Daha geniş serilerde yapılacak olan çalışmalar bu konuda daha güvenilir bilgiler verecektir.

Akciğer kanserlerinden özellikle epidermoid karsinom çevre pulmoner dokuya yayılma eğilimindedir. Sıklıkla büyüyen tümörün perfüzyonu yeterli değildir ve santral nekroz oluşur (84). Hayvan çalışmalarında ve metabolik çalışmalarda MIBI'nin nekrotik veya

irreversible olarak iskemik dokuda normal kan akımı olmasına rağmen akümüle olmadığı görülmüştür (85). Klinik çalışmalarda da bu gözlenmiştir (58,60). Tümör oluşturulan hayvanlarda Tl-201'in biyodistribüsyonu Ando ve arkadaşları (50) tarafından araştırılmıştır. Tl-201'in başlıca canlı tümör dokusunda akümüle olduğu, nekrotik dokularda tutulmadığı bulunmuştur. Tl-201'in nekrotik dokularda tutulmamasının nedeni nonfonksiyone ATP (ase) hücre membran pompa aktivitesi ve nekrotik tümör hücrelerinde aktif transportun olmaması olabilir. Bizim çalışmamızdaki iki vakada Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntülerinde lezyon periferinde artmış aktivite tutulumu olduğu halde santralinde aktivite tutulumunun olmadığı görülmüştür. Bu hastaların CT tetkikinde de lezyon santraline kontrast madde doluşu olmadığı saptanmıştır. Bu görünüm paterni ile lezyonun santralinde nekroza uğradığı düşünülmüştür.

Sonuç olarak; bu çalışmada Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntüleme yöntemi ile farklı tipteki akciğer primer ve metastatik kanserleri başarıyla saptanmıştır. Görsel olarak değerlendirildiğinde SPECT görüntüleme yöntemi (%100), planar görüntülemeye (%93) göre daha üstün bulunmuştur. TUO hesaplanarak yapılan kantitatif değerlendirmede SPECT ve planar görüntüleme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tl-201 ve Tc-99m MIBI için TUO arasında fark bulunamamıştır. TUO ve farklı histopatolojik gruplar arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

ÖZET ve SONUÇ

Akciğer kanserine sahip hastalarda görüntüleme teknikleri; hastalığın teşhisi, evrelendirilmesi ve takibindeki değişikliklerin gösterilmesine yardımcı olmalıdır. CT, MRI gibi morfolojik görüntüleme yöntemleri tümörün anatomik detayını ve lenf nodu tutulumunu başarıyla gösterebilir. Ancak bu tip görüntüleme yöntemleri tümördeki fonksiyonel değişiklikleri, tedavi sonrası fibrozis, rezidüel hastalık ve rekürrens ayırımını yapmakta yetersiz kalmaktadır. Son yıllardaki PET, SPECT ve Monoklonal antikor gibi nükleer tıp teknikleri morfolojik yöntemlerle karşılaşılan bu problemlerde yardımcı olmaktadır.

Tl-201 ve Tc-99m MIBI tümör görüntüleme amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Her iki radyofarmasötik birbirlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Malign ve benign lezyon ayırımında Tl-201 erken ve geç görüntüleme oldukça yararlı bulmuştur. Tc-99m MIBI görüntü kalitesi, SPECT görüntülemeye daha uygun olması ve bulunabilirliği açısından daha üstün olarak düşünülebilir. Her ikisi ile de akciğer kanserlerinin görüntülenmesinde, evrelendirilmesinde ve tedavi sonrası takipte oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır.

Çalışmamıza primer ve metastatik farklı histopatolojik tanıları olan 18 hasta dahil edilmiştir. Tl-201 ve Tc-99m MIBI ile çalışma yapılmadan önce tüm hastalar X-ray, CT ve bronkoskopik biyopsi (2 hasta cerrahi spesmenlerinden) ile değerlendirilmiştir. Daha sonra hastalara aynı gün Tl-201 ve Tc-99m MIBI planar ve SPECT görüntüleme yapılmıştır. Hastalar görsel ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. CT'de saptanan lezyonların %93'ü planar görüntüleme ile saptanırken, SPECT tekniği ile %100'ü saptanmıştır. TUO hesaplanarak yapılan kantitatif değerlendirmede SPECT görüntüleme ile planar görüntüleme arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI'nin lezyonu saptayabilirliği yönünden aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Farklı histopatolojik gruplar arasında, her iki radyofarmasötikle TUO

arasında fark olup olmadığına bakılmış, anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sonuç olarak, Tc-99m MIBI'nin akciğer tümörlerinin görüntülenmesindeki gerek görüntü kalitesinin daha iyi olması, elde edilebilirliğinin daha kolay olması ve gerekse maruz kalınan radyasyon dozunun daha düşük olması nedeniyle Tl-201'e tercih edilebilir bir ajan olduğu ve görüntülemeye planar teknik yerine SPECT tekniğinin tercih edilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda her iki radyofarmositik uptake'inin değişik histopatolojik tipteki tümörlerde anlamlı farklılık göstermemesi, bu alanda daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşündürmüştür.

KAYNAKLAR

- 1) Tong T, Silverberg E, Baring CC, Squaries TS. Cancer Statistics. A Cancer J Clinicians, 41: 19-36, 1991.
- 2) Hajerie TP, Kim EE. The role of nuclear imaging in the evaluation of lung cancer. In: Loken MK ed. Current practices in nuclear medicine. Norwalk, Conn: Appleton&Lange, 291-304, 1991.
- 3) Gazioğlu K. Akciğer Kanserleri. Akciğer Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi Basımevi. Birinci Baskı, 164:192, 1991.
- 4) Kwekkeboom DJ, Siang Kho G, Lamberts WJ, Laissue A. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. Eur J Nucl Med, 21: 1106-1113, 1991.
- 5) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Chuanchieh H, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predict recurrence in completely resected TINOMO non small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg, 106: 80-86, 1993.
- 6) Cibas ES, Melamed MR, Kimmel M, et al. The effect of tumour size and tumor cell DNA content on the survival of patients with stage I adenocarcinoma of the lung. Cancer, 63: 1552-1556, 1989.
- 7) Silvestrini R, Muscolina G, Costa A, et al. Could cell kinetics be a predictor of prognosis in non small cell lung cancer? Lung Cancer, 7: 165-170, 1991.
- 8) Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest, 89: 225-233, 1986.
- 9) Holmes EG, Liginstwa R, Tarissi IIIA. Neoplasms of the thorax. In: Holland JF, Bast RC, Mortan DL, Weichselbaum RR, eds. Cancer Medicine. Philadilphia. Lea&Febiger, 1285-1332, 1993.
- 10) Armstrong P. Pulmonary Neoplasms. In: Gaigner RG, Alison DJ, eds. Diagnostic radiology. Edinburg; Churchill Livingstone, 271-291, 1992.
- 11) Mountain CF. Biologic, physicologic and technical determinants surgical theraPHY for lung cancer. In: Strauss MJ, ed. Lung Cancer-clinical diagnosis and treatment. New York. Grune&Stration, 185-198, 1977.
- 12) Fontane R, Sanderson DR, Woolner LD, et al. Screening for lung cancer. Cancer, 67: 1155-1164, 1991.

- 13) Tuncel E. Solunum sistemi. Klinik Radyoloji. Güneş&Nobel Tıp Kitabevi. Bursa I.Baskı, 115-124, 1994.
- 14) Muhm JR, Miller W, Fontana RS, et al. Lung cancer detected during a screening program using four month chest radiographs. Radiology, 148: 609-615, 1983.
- 15) David G. Current applications of imaging procedures in the with lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21: 847-851, 1991.
- 16) Bragg DG. Applications of imaging in lung cancer. Cancer, 67: 1165-1168, 1991.
- 17) Hirleman MT, Yiu-Chiu VS, Chiu LC. The resectability of primary lung carcinoma. A diagnostic staging review. J Comput Tomogr, 4: 146-151, 1980.
- 18) Gamsu G, Sostman D. Magnetic resonance of the thorax. Am Resp Dis, 139: 254-275, 1985.
- 19) Pelizzari CA, Chen GY, Spelbring DR, et al. Accurate three dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain. J Comput Assist Tomogr, 13: 20-26, 1989.
- 20) Kramer EL, Noz ME. CT-SPECT fusion for analysis of radiolabelled antibodies: applications in gastrointestinal and lung carcinoma. Nucl Med Biol, 18: 27-42, 1991.
- 21) Lumbrasar J, Montravers F, Richard M, Parmentier J. Digital superimposition of CT and positive tumor tracers SPECT : phantom study and clinical applications. (Abstract) Eur J Nucl Med, 18: 682 1991.
- 22) Edwards CL, Hayes RL. Tumor scanning with Ga citrate. J Nucl Med, 10: 103-105, 1969.
- 23) Larson SM, Ragsey JS, Allen DR, Nelson NJ. A transferrin mediated uptake of Ga-67 by EM6-6 sarcoma. I studies in tissue culture. J Nucl Med, 20: 837-842, 1979.
- 24) Hoffer PB. Mechanisms of localization. In: Hoffer PB, Bekerman C, Henkin RE, eds. Gallium 67 imaging. John&Wiley, New York, 4-8, 1987.
- 25) Hayes RL. The medical use of Ga radionuclides : a brief history with some comments. Semin Nucl Med, 9: 183-191, 1978.
- 26) Fletcher JW, Herbig F, Donalt R. Ga-67 citrate distrubition following whole body irradiation or chemotheraphy. Radiology, 117: 709-712, 1975.

- 27) De Meester TR, Colomb HM, Kirchner P, et al. The role of Ga-67 scanning in the clinical staging and preoperative evaluation of patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*, 18: 451-459, 1979.
- 28) Teates CD, Bray ST, Williamson BR. Tumor detection with Ga-67 citrate: a literature survey (1970-1978). *Clin Nucl Med*, 12: 456-460, 1978.
- 29) Hjelms E, Drybye M. Ga-67 scintigraphy in malignant lesions of the lung. *Scand J Resp Dis*, 55:1-4, 1974.
- 30) Littenberg RL, Alazraki NP, Taketa RM. A clinical of Ga-67 citrate scanning. *Surg Gynecol Obstet*, 137: 424-430, 1973.
- 31) Abdel-Dayyem HM, Scott A, Macapinlac H, Larson S. Tracer imaging in lung cancer. *Eur J Nucl Med*, 21: 58-81, 1994.
- 32) Patronas NJ, Di Chiro GD, Kufta C, et al. Prediction of survival in glioma patients by PET. *J Neurosurg*, 62: 816-822, 1986.
- 33) Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, et al. Comparison of C-11 methionine and F-18 fluorodeoxyglucose for the differential diagnosis of lung tumor. *J Nucl Med*, 30: 788-789, 1989.
- 34) Strauss LG, Conti PS. The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med*, 32: 623-664, 1991.
- 35) Hawkins RA, Hoh C, Glaspy JA, et al. Role of PET in oncology and other whole body applications. *Semin Nucl Med*, 22: 268-284, 1992.
- 36) Freidman S, Sullivan K, Salk D, et al. Staging non small cell carcinoma of the lung using technetium-99m-labeled monoclonal antibodies. *Hematol/Oncol Clin North Am*, 4: 1069-1078, 1991.
- 37) Krishnamurty S, Morris JF, Antonioie R, et al. Evaluation of primary lung cancer with indium III anticarcinoembryonic antigen (type ZCE-025) monoclonal antibody scintigraphy. *Cancer*, 65: 458-465, 1990.
- 38) Kalafonas HP, Sivalapenko GB, Courtney L, et al. Antibody quiddid targeting on non small cell lung cancer using In-111 labeled HFMGI F(ab)5 fragments. *Cancer Res*, 48: 1977-1984, 1988.
- 39) Kostering J, Matrinus WA, Egbert S, et al. Pharmacokinetics and scintigraphy of Indium-111-DTPA-MOC-31 in small cell lung carcinoma. *J Nucl Med*, 36: 2356-2362, 1995.
- 40) Brazeau P. Somatostatin: a peptide with unexpected physiologic activities. *Am J Med*, 81: 8013-8016, 1986.

- 41) Pearse AG, Polak JM, Heath JM. Polypeptide hormone production by 'carcinoid' apudomas and their relevant cytochemistry. *Wircnows Arch (B)*, 16: 95-109, 1974.
- 42) Kwekkeboom DJ, Kho GS, Lamberts WJ, et al. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med*, 21: 1106-1113, 1994.
- 43) Krenning EP, Bakker WH, Koorj M, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with (In-111-DTPA-aspartate-Phe)-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with (I-123-Tyr-3)-octreotide. *J Nucl Med*, 33: 652-658, 1992.
- 44) Lebowitz E, Greene MW, Greene R, et al. Thallium-201 for medical use I. *J Nucl Med*, 16: 151-155, 1975.
- 45) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN. Thallium-201 for medical use II. Biologic behavior. *J Nucl Med*, 16: 156-160, 1975.
- 46) Britten JS, Blank M. Thallium activation of the (Na-K) activated ATPase of rabbit kidney. *Biochem Biophys Acta*, 159: 160-166, 1968.
- 47) Sessler MJ, Geck P, Maul FD, et al. New aspects of cellular mechanism of ion uptake. *Nucl Med*, 25: 24-27, 1986.
- 48) Muranaka A. Accumulation of radiosotopes with tumor affinity II. Comparison of the tumor accumulation of Ga-67 citrate and Thallium-201 chloride in vitro. *Acta Med Okayama*, 35: 85-101, 1981.
- 49) Mullins LJ, More RD. The movement of thallium ions in muscle. *J Gen Physiol*, 43: 759-773, 1960.
- 50) Ando A, Ando I, Katayama M, et al. Biodistribution of Tl-201 in tumor bearing animals and inflammatory lesions induced animals. *Eur J Nucl Med*, 12: 567-572, 1987.
- 51) Waxman AD. Thallium-201 in nuclear oncology. *Nucl Med Ann. New York* : Raven Press, 193-209, 1988.
- 52) Sehweil A, McCulloch JH, Ziade G, Alsayed M, Abdel-Dayem H, Omer YT. The optimum time for tumor imaging with thallium-201. *Eur J Nucl Med*, 13: 527-529, 1988.
- 53) Tagawa T, Suzuki A, Kata K, et al. Relation between Tl-201 to Ga-67 uptake ratio and histological type in primary lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 21: 925-931, 1985.

- 54) Piwnica-Worms D, Kronauge IF, Holman BC, Lister-James I, Davison A, Jones AG. Hexakis (carbomethoxy isopropyl isonitrile) technetium, a new myocardial perfusion agent; binding characteristics in cultured chick heart cells. *J Nucl Med*, 29: 55-61, 1988.
- 55) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Croop JM, Kroneuge JF. Enhancement of Tc-99m sesta MIBI accumulation in multidrug resistant (MDR) cells by cytotoxic drugs and MDR reversing agents. (Abstract). *J Nucl Med*, 34: 140, 1993.
- 56) Piwnica-Worms D, Cdoop JM, Kramer RA, Kronauge JF. T-99m sestaMIBI in a transport substrate recognized by the multidrug resistance P-Glycoprotein. (Abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res*, 34: 309, 1993.
- 57) Muller ST, Guth-Taugelides B, Creutzig H. Imaging of malignant tumors with Tc-99m-MIBI SPECT. *Nucl Med*, 28: 562-567, 1987.
- 58) Aktolun C, Bayhan H, Kır M. Clinical experience with Tc-99m MIBI in patients with malignant tumors. Preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med*, 17: 171-176, 1992.
- 59) Tailleter R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestaMIBI (double-phase study). *J Nucl Med*, 33: 1801-1807, 1992.
- 60) Aktolun C, Bayhan H, Papuccu Y, Bilgiç H, et al. Assesment of tumour necrosis and detection of mediastinal lymph node metastasis in bronchial carcinoma with technetium-99m sestaMIBI imaging : comparison with CT scan. *Eur J Nucl Med*, 21: 973-979, 1994.
- 61) Abdel-Dayem H, Scott AM, Macapinlac HA, El-Gazzar AH. Role of Tl-201 chloride and Tc-99m sesta MIBI in tumor imaging. *Nucl Med Ann*. Edited by Freeman LM. Raven Press Ltd. New York, 181-235, 1994.
- 62) Kubata K, Yamada S, Ishiwata K, Ito M, Ido T. Positron emission tomography for treatment evaluation and recurrence detection compared with long-term follow up cases of lung cancer. *Clin Nucl Med*, 17: 877-881, 1992.
- 63) Passamente PM, Seger RM, Holmes RA, Hurst DJ. Technetium-99m Glucoheptonate imaging in lung cancer and benign lung diseases. *J Nucl Med*, 24: 997-1000, 1983.

- 64) Tsuneo H, Otake H, Yushida I. Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent technetium-99m-DMSA. *J Nucl Med*, 36: 202-207, 1995.
- 65) Başoğlu T, Şahin M, Coşkun C, koparan A, et al. Technetium-99m-tetrofosmin uptake in malignant lung tumors. *Eur Nucl Med*, 22: 687-689, 1995.
- 66) Laurance I, Moingeon D, Piwnica-Worms D, Davison A, et al. Uptake of the cation hexakis (2-methoxy isobutyl isonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Research*, 50: 2198-2209, 1990.
- 67) Hassan IM, Sehweil A, Costantinides 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.
- 68) Wang H, Maurea S, Marnolfi C, Fiore F, Gravina A. Tc-99m MIBI scintigraphy in patients with lung cancer comparison with CT and Fluorine-18 FD6 PET imaging. *Clin Nucl Med*, 22: 243-249, 1997.
- 69) Hisada K, Tonami N, Miyamoe T, Hirake Y, et al. Clinical evaluation of tumor imaging with Tl-201 chloride. *J Nucl Med*, 129: 497-500, 1978.
- 70) Sehweil AM, Mc Cillop SH, Milroy R, et al. Tl-201 scintigraphy in the staging of lung cancer, breast cancer and lymphoma. *Nucl Med Commun*, 11: 263-269, 1990.
- 71) Chin BB, Zuckerberg BW, Buchpiguel C, Alavi A. Thallium-201 uptake in lung cancer. *J Nucl Med*, 36: 1514-1519, 1995.
- 72) Sehweil AM, Mc Cillop JH, Milroy R, et al. Mechanisms of Tl-201 uptake in tumours. *Eur J Nucl Med*, 15: 376-379, 1989.
- 73) Cox PH, Belfer AJ, Van der Pompe WB. Thallium 201 chloride in tumors, a possible complication in heart scintigraphy. *Br J Radiol*, 49: 767-768, 1976.
- 74) Salvatore M, carruto L, Porta E. Thallium-201 as a positive indicator for lung neoplasms. Preliminary experiences. *Radiology*, 121: 487-488, 1976.
- 75) Suga K, Kume N, Orihashi N, et al. Difference in Tl-201 accumulation on single photon emission computed tomography in benign and malignant thoracic lesions. *Nucl Med Comun*, 14: 1071-1078, 1993.
- 76) Tonami N, Shuke N, Yokoyame K, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med*, 30: 997-1004, 1989.

- 77) Müller SP, Reiners C, Paas M, Budach V, et al. Tc-99m MIBI and Tl-201 uptake in bronchial carcinoma. (Abstract). J Nucl Med, 30:845,1989.
- 78) Shirakawa T, Mori Y, Moriya E, Dohi M, Kawakami K. Uptake of Tc-99m heakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in lung or mediastinal lesions by SPECT. Nippon Igaka Moshosen Bakkai Zasshi, 55: 587-592, 1995.
- 79) Tonami N, Yokoyama K, Shuko N, Kinuya S, et al. Preoperative assssment for mediastinal involvement of lung cancer using Tl-201 SPECT. J Nucl Med, 32, 1991, 961P.
- 80) Macapinlao H, Finlay J, Caluser C, et al. Comparison of Tl-201 SPECT and F-18 PET imaging with MIRI (Gd-DTPA in the evaluation of supratentorial and infratentorial brain tumors). (Abstract). J Nucl Med, 33: 869 1992.
- 81) Duman Y, Burak Z, Erdem S, et al. The value and limitations of Tl-201 scintigraphy in the evaluation of lung lesions and posttherapy follow-up of primary lung carcinoma. Nucl Med Commun, 14: 446-453, 1990.
- 82) Baron RL, Levitt RG, Sagel SS, While MS, Roger OL, Marburger JP. Computed tomography in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma. Radiology, 145: 727-732, 1982.
- 83) Le Bouthiller G, Tarillefor R, Lambert R, Bavaria G, et al. Detection of primary lung cancer with Tc-99m sestaMIBI (Abstract). J Nucl Med, 24: 140,1993.
- 84) Gatter KC, Dunnill MS. Tumours of the lung. In: Mc Gee JOD. Isaacson PG, eds. Oxford Textbook of Pathology. Oxford. Oxford University Press, 1032-1044, 1992.
- 85) Sinusas AJ, Watson DD, Cannon JM. Effect of ischemia and post ischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium 99m labelled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201. J Am Coll Cardiol,14: 1785-1793, 1989.