

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

**PRİMER VE REKÜRREN KOLOREKTAL
KANSERLİ HASTALARIN ^{99m}Tc IMMU-4 (Fab' fragman)
RADIOİMMÜNSİNTİGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

-UZMANLIK TEZİ-

Dr.Sevda AR

**Tez Danışmanı:
Prof.Dr.Halil KAYA**

DIYARBAKIR-2008

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince tecrübelerinden ve bilgilerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Dicle Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Halil KAYA'ya teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca bana yakınlık gösteren Yrd.Doç.Dr.Ayten GEZİCİ, tez çalışmam süresince olguların temininde yardımcı olan Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof.Dr.Yılmaz AKGÜN , Yrd. Doç. Dr. Sadullah GİRGİN hocalarıma ve asistanlarına; eğitimim sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve klinikte görev yapan bütün çalışma arkadaşlarıma ; beni bugünlere getiren maddi-manevi desteğini esirgemeyen anneme ve rahmetli babama, asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan eşim ve oğluma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ	4-5
GENEL BİLGİLER	6-32
GEREÇ VE YÖNTEM	33-35
BULGULAR	36-53
TARTIŞMA	54-57
ÖZET (TÜRKÇE)	58-59
ÖZET (İNGİLİZCE)	60-61
KAYNAKLAR	62-66

GİRİŞ

Kolorektal kanser görülme sıklığı bakımından tüm kanserler arasında meme, prostat ve akciğer kanserlerinden sonra dördüncü sırada yer almakta olup erkeklerde akciğer kanserinden , kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci en sık görülen malign tümördür(1) .

Kolorektal kanser A.B.D.'de tüm malignitelerin %13'ünü (2) oluştururken, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alır (3). İlk tanı anında olguların %19'unda uzak (akciğer,kemik) metastaz, %15-20'sinde karaciğer metastazı, %39'unda lokal lenf nodu invazyonu bildirilmiştir(4). Uygun hastalarda primer tümör ve karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu tedavi için ilk seçenektir (5).

Kolorektal kanserli hastaların tanı ve takibinde serum karsino embriyonik antijen (CEA) düzeylerinin faydalı olduğu kanıtlanmıştır (6). CEA,1965 yılında Gold ve Freedman tarafından tanımlanmış kolorektal kanser tarafından dolaşıma salınan glikoprotein yapıda bir antijendir (7). Kolorektal kanserli hastaların radioimmünsintigrafik (RIS) olarak değerlendirilmesinde en sık kullanılan işaretli antikolar IMM-4(CEA-Scan) ve PR1A3 dür(8). IMM-4 Fab' anti-CEA antikor fragmanı (arcitumomab veya CEA-scan) ^{99m}Tc ile işaretlenerek metastatik ve/veya rekürren kolorektal kanserin görüntülenmesi için kullanılmaktadır(7).

BT ve USG gibi konvansiyonel görüntüleme teknikleri malignitelerin çoğunda lokal ve metastatik yayılımı gösterebilme yeteneğine sahiptir.Daha doğru preoperatif tümör evrelemesinin yapılabilmesi yeni cerrahi tekniklere,neoadjuvan terapilere ve postoperatif tümör rekürrenslerinin takibine bağlıdır.Son zamanlardaki görüntüleme araştırmaları lokal tümör yayılımına sahip rektal tümörler için MRI'da ; metastatik lenf nodları ve yumuşak doku yayılımı için ise RIS ve PET (positron emission tomography)'de odaklanmıştır(8) .

Radioimmünsintigrafi gamakameralar tarafından görüntülenebilen gama ışını yayan bir radionüklid (Tc 99m ya da In111) ile monoklonal antikorların invitro işaretlenmesi sonucunda elde edilen bir yöntemdir. Bu yöntemin en önemli amacı tüm vücut tarama ve/veya gerekli ise batin ve pelvis bölgesinden single photon emission computerize scintigraphy (SPECT) görüntüleme yapmaya olanak sağladığı için gereksiz cerrahi girişimi önleyerek morbiditeyi azaltmak ve kürativ cerrahiden en büyük faydayı görecekt hastaları belirlemektir(8).

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (USG,BT ve MRI) kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır(1).Bununla birlikte kolorektal kanserlerin tanı ve

takibinde konvansiyonel yöntemlerden en sık kullanılanı bilgisayarlı tomografidir. BT ile ; rekürren kolorektal kanserli olgularda postoperatif / postradyasyon anatomi değiştiğinden dolayı skar ile rekürrens ya da metastaz bulgularının ayrımının anlaşılması güçlük oluşturmaktadır.Çünkü konvansiyonel görüntüleme yöntemleri anatomik detayı gösterirken radionüklid görüntüleme yöntemleri fonksiyonel yapıyı da beraberinde gösterdiğinden dolayı skar ve rekürren hastalığın ayırıcı tanısı kolaylıkla yapabilmektedir(9).

Bu çalışmada primer ve/veya rekürren kolorektal kanserli hastalarda ^{99m}Tc anti-CEA (IMMU-4) sintigrafisi ile BT bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ANATOMİ

Kolon ileoçekal valvden anüse kadar uzanır ve yaklaşık 1.5 m.uzunluğundadır. Gastrointestinal sistemin yaklaşık 1/5'ini oluşturur. Anatomik olarak çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur.

1)Çekum:

Sağ fossa iliakada yer alır. İnsanların yaklaşık %95' inde intraperitonealdır.Arka yüzde musculus iliakus ve musculus psoas major ile komşuluğu vardır. İleumun çekuma açıldığı yerde ileoçekal valf (Bauchini valfı) bulunur. Bu valf ince barsağın kolon içine girmesi ile oluşur, ileum içeriğinin kolona hızlı geçmesini ve kolon içeriğinin ileuma geri dönmesini engeller. Çekum kolonun en geniş kısmıdır ve ortalama 8 cm çapındadır.Çekum, geniş bir lümene sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstruksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır.Çekumun alt iç duvarında ve ileoçekal valvin yaklaşık 2-3 cm altında, tenia kolilerin birleşim yerinde appendix vermiformis bulunur. Appendiks retroçekal, retrokolik ve pelvik lokalizasyonlarda olabilir.

2)Çıkan Kolon:

Yaklaşık 15-20 cm. uzunluğundadır. Çekumdan karaciğer sağ lobunun alt kısmına kadar uzanır. Burada sola ve biraz öne doğru dönerek hepatik fleksurayı yapar. Kolonun bu kısmı duodenum ikinci kısım ön yüzünde yer alır.Çıkan kolon arkada musculus quadratus lumborum ve sağ böbrek alt kısmı ile komşudur. Kolon burada karın arka duvarına Told fasiası ile tutunmuştur.Çıkan kolon retroperitoneal olup ön yüzü periton ile örtülüdür.

3) Transvers Kolon:

Kolonun en uzun kısmıdır. Hepatik fleksuradan başlayıp sola doğru ilerler ve dalak alt kısmında aşağıya dönerek splenik fleksurayı oluşturur. İntraperitoneal olan transvers kolon karın arka duvarına transvers mezokolon ile tutunur. Arkada duodenum ikinci kısmı ve pankreas, üstte ise mide büyük kurvaturu ile komşudur.

4) İnen Kolon:

Splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Çıkan kolona göre daha derindedir. Ortalama 25 cm uzunluğundadır. Kolonun en dar lümene ve en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür. Çıkan kolon gibi retroperitoneal olup ön yüzü periton ile örtülüdür. Arkada sol böbrek alt kısmı musculus quadratus lumborum ve musculus psoas major ile komşudur. Sol üreter inen kolonun medialinde seyreder. Ayrıca inen kolon arkada gonadal damarları çaprazlar.

5) Sigmoid Kolon:

İnen kolonun distalinden başlayıp üçüncü sakral vertebra seviyesindeki rektosigmoid bileşkeye kadar uzanan kolon bölümüdür. Sigmoid kolon intraperitoneal olup ortalama 40 cm uzunluğundadır. Pelvisin sol tarafına yerleşmiştir. Arkada internal iliak damarlar, üreter ve sakral plexus ile komşudur. Kolonun bu kısmında appendiks epiploikalar çoktur. Tenia koliler burada incelenerek devam eder ve rektosigmoid bileşkede tamamen kaybolur.

6) Rektum:

Kolonun son bölümüdür. Üçüncü sakral vertebra hizasından başlayıp koksiksin alt kısmındaki anorektal halkaya kadar devam eder. Rektosigmoid bileşke intraperitoneal yerleşimlidir. Kolonun diğer kısımlarında görülen tenia ve haustralar burada kaybolur. Ayrıca bu bölümde appendiks epiploika ve mezokolon da yoktur. Arkada sakrumun konkavlığına uygun bir şekilde aşağıya doğru uzanır. Rektum ortalama 12 cm uzunluğundadır. Daha geniş olan alt kısmına ampulla denir. Rektumun 1/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton erkeklerde mesaneye geçerek excavatio recto-vezicalisi' i, kadında ise uterusu geçerek excavatio rektouterina'yı (Douglas) oluşturur. Burası batının en dip noktalarıdır. Rektumun 2/3 alt kısmı ekstraperitonealdır

7) Anal Kanal:

Ampullanın daraldığı yerden başlayan ve arkaya doğru seyreden yaklaşık 4 cm'lik bölümdür. Anal kanal sfinkter kasları ile sarılıdır ve normalde kapalıdır. İlk iki cm'lik bölümü silindirik epitelle döşelidir. Alt kısım çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Bu iki bölgeyi birleştiren çizgiye linea pectinea veya dentata denir. İnternal hemoroidal pakeler bu çizgide yer alır. Anüsün çevresinde eksternal ve internal olmak üzere iki sfinkter bulunur. Eksternal sfinkterler çizgili kas liflerinden oluşur ve motor sinirlerle innerve edilir (istemli çalışır). İnternal sfinkterler ise düz kas liflerinden oluşur ve otonom sinirlerle innerve edilir.

HİSTOLOJİ

Çekumdan rektuma kadar olan kolon kısmı hemen hemen aynı histolojik yapıya sahiptir. Tüm kolon; tunika mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur.

a- Tunika mukoza: Mukoza yüzey epiteli, kriptler, lamina propria ve lamina muskularis mukozadan oluşur. Barsağın bu bölümünde villus yoktur. Yüzey epiteli basit kolumnar veya kuboidal epitelden oluşur. İntestinal glandlar uzundur ve çok sayıda goblet ve emici (absorbtif) hücre, az sayıda enteroendokrin hücre ile karakterizedir. Emici hücreler silindirik ve kısa düzensiz villuslara sahiptir. Epitelyal hücreler arasında T lenfositler mevcuttur. Az sayıda apoptotik yüzey epitel hücrelerine normalde rastlanabilir. Lamina propria fibroblastlar, damarlar, sinirler, düz kas ve inflamatuvar hücrelerin gevşek bir koleksiyonunu içerir. Lenfatikler lamina proprianın alt 1/3' lük bölümüne sınırlıdır. Normalde mevcut olan inflamatuvar hücreler lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, eozinofil ve histiositlerdir. Yardımcı T hücreleri yanı sıra az sayıda B lenfositleri ve öldürücü hücreler vardır. Fibroblastlar tüm lamina propria boyunca izole hücreler olarak bulunabilirler ya da kriptaların yüzeyel bölümünün bazal membrana komşu bir yerinde perikriptal fibroblastlar olarak bulunabilirler. Yüzey epitelyumunun altındaki bazal membran genellikle 1-2mm dir. Ancak yetişkinlerde 7mm , çocuklarda 4 mm kalınlığa erişebilir. Muskularis mukoza ince bir kas tabakasıdır. Mukozayı daha derin submukozadan ayırır.

b- Tunika Submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriği submukozal stromada da yer alır. İki nöral plexus submukozada yer alır (Meissner ve derin submukozal plexus). Submukozadaki vasküler yapılar arterioller, venülleri ve lenfatikleri içerir.

c- Tunika Muskularis: İçte sirküler, dışta longitudinal kaslardan meydana gelmiştir. Auerbach plexusu iki kas tabakasında uzanır. Dış longitudinal tabaka lifleri tenia coli denilen üç kalın longitudinal bant halinde toplanmıştır.

d- Tunika Seroza: Peritondur. Çekum, apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu tam olarak sarar (intraperitoneal). Asendan kolon desenden kolon ve rektumun bir bölümü ile anal kanal peritonun arkasında kalır(retroperitoneal). Mukoza epiteli tek katlı silindirik epitelden oluşmuştur. Lamina propria ise Lieberkuhn kriptlerinden zengindir. Bu kriptlerin

fonksiyonu mukus salgılamak ve barsak içeriğinin sıvısını absorbe ederek şekilli hale getirmektir.

KOLON FİZYOLOJİSİ

Kolon ,sindirim artıklarının deposu ve iletim kanalı olmaktan daha fazla işleve sahiptir.Bu organ suyu,sodyum ve kloru emer ;potasyum ,bikarbonat ve mukus salgılar ki,bu belli karbonhidratların ,proteinlerin sindirimi için K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir(10).

Kolonun major emici fonksiyonu barsakta su ve elektrolit dengesini düzenlemektir.Kolon su ve elektrolitlerinin %90'ından fazlasını emerek enterik içeriğin hacmini azaltır.Bu da yaklaşık günde ortalama 1-2 litre kadar sıvı ve 200mEq kadar sodyum ve klora karşılık gelir.24 saatlik sürede 8 litre sıvı jejenuma geçer.Sağlıklı insanlarda barsak bunun 6.5 litresini,kolon ise 1.4 litresini emer ,geri kalan 0.1 litre normal fekal sıvı içeriğidir.Maksimum şartlarda kolon günde 5-6 litre sıvı emebilir(10).

Sağlıklı bireylerde kolon; su,sodyum ve kloru emerken potasyum ve bikarbonatı salgılar.Kolon yüksek konsantrasyon gradyanına karşı sodyum absorbe edebilme yeteneğine sahiptir.Kolon günlük 500 mEq sodyum emebilme kapasitesine sahiptir.Kolondaki potasyum geçişi genel olarak,sodyumun aktif transportu sonucu oluşan elektrokimyasal gradyana göre pasif olarak gerçekleşir.Klor,sodyum gibi konsantrasyon gradyanına karşı kolon mukozasından aktif olarak emilir.Klor ve bikarbonat luminal sınırdaki yer değiştirir(10).

Besinlerin aktif emilimi minimal olsa da kolon,emilmemiş karbonhidratlardan intaluminal bakteriyel fermentasyonla oluşan kısa zincirli yağ asitlerini pasif olarak emebilir.

Kolonda üç tip kolon kontraksiyonu tanımlanmıştır.

Retrograd hareketler; transvers kolondan kaynaklanan ve çekuma doğru ilerleyen kontraktıl dalgalar olarak tanımlanmıştır.Bu kontraksiyonlar ,barsak içeriğinin sağ kolondan geçişini yavaşlatarak mukozayla temasını uzatır,böylece sıvı ve elektrolit absorpsiyonu artar.

Segmenter kontraksiyonlar; en sık gözlenen motilite paternidir.Bunlar kolonun kısa segmentlerindeki longitudinal ve sirküler kasların lokalize simultan kontraksiyonlarıdır.

Üçüncü ve en az görülen kolon aktivitesi kitle hareketidir.Bu patern uzun bir barsak segmentini içine alan antegrad itici kontraktıl dalgadır.Sağ kolondaki kitle hareketi kolon içeriğini distal kolona doğru ilerletir(10).

KOLOREKTAL PATOLOJİLER

- A- Gelişme anomalileri
- B- Prekanseröz Hastalıklar
- C- Kolorektal kanserler

A-GELİŞME ANOMALİLERİ:

1-MALROTASYON: Malrotasyon sonucu çekum sağ alt kadrındaki normal pozisyonunu alamaz ve splenik flexuranın arkasında herhangi bir yerde yerleşir.Bu durum volvulusa eğilim yaratabilir(11).

2-KONJENİTAL AGANGLİONÖZ-HİRSCHPRUNG HASTALIĞI: Konjenital megakolona neden olur.Gelişme sırasında kolonun intramural plexusunda yerleşmeyi hedefleyen nöral kabartıdan kuyruğa doğru hücre migrasyonunun,anüse ulaşmadan bir noktada durmasından kaynaklanır.Böylece agangliyonik bir segment Meissner submukozal ve Auerbach myenterik plexusunu kaybederek fonksiyonel obstrüksiyona ve bu da proximal kolonun progresif distansiyonuna neden olur(11).

B- PREKANSERÖZ HASTALIKLAR

1- EPİTELİYAL POLİPLER

Polip klinik ve endoskopik bir terim olup, kolorektal mukozanın saplı ya da sapsız çıkıntısı olarak tanımlanır. Bu özellikteki bir lezyon gerçekte basit iltihabi, regeneratif hiperplazik bir polip olabileceği gibi, hamartomatöz ya da adenom şeklinde neoplazik bir gelişme de olabilir. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonucu yapılır (Tablo.1)

Tablo 1: Kolorektal poliplerin sınıflaması (12)

I-NON NEOPLAZİK POLİPLER

A-HİPERPLAZİK (METAPLAZİK)

- Geniş tip hiperplazik polipler
- Adenom alanları içeren hiperplazik polipler
- Mikst hiperplazik-adenomatöz polipler (Serrated Adenoma)

B. HAMARTOMATÖZ

- Peutz Jeghers polibi
- Cowden hastalığı polibi
- Jüvenil polip
- Ganglionöromatozis

C. İLTİHABİ

- İltihabi (basit) polip
- İltihabi, lenfoid, fibroid, granüloamatöz stromalı polip
- Lenfoid-polip-polipozis

II-NEOPLAZİK POLİPLER

A-Adenoma

- Tübüler adenom
- Tübulo-villöz adenom
- Villöz adenom

B- Kanserler

- Noninvazif karsinom
- Karsinoma in situ
- İntramukozal karsinoma
- İnvazif karsinom (Muskularis mukozayı geçmiş)

2- İNFLAMATUAR BARS AK HASTALIĞI (ÜLSERATİF KOLİT)

Ülseratif kolit,kolon mukozasını tutan ,barsak fonksiyonlarında değişiklik ve intestinal inflamasyon semptomları oluşturan bir inflamatuvar süreçtir.En sık semptomu hematokezya yani rektumdan taze kan gelmesidir.Abdominal ağrı ,ateş ve kilo kaybı inflamasyonun ağırlığına bağlıdır.Ülseratif kolit premalign bir durum olarak değerlendirilir.

Bazı araştırmalar ülseratif kolit ve crohn hastalığının her ikisinin patobiyolojisinde barsak kaynaklı lenfoid dokunun (gut associated lymphoid tissue) rolü olduğunu göstermektedir.Ülseratif kolitte yüzeysel homojen ülserasyondan pürülan sekresyonlu,yoğun ödemli ve psödo polip oluşumuna kadar ilerlemiş ağır inflamatuvar reaksiyonlar ve düzleşmiş,displazi potansiyeli taşıyan kronik kalın barsak epitel değişikliklerine gidiş gösterilmiştir.Hastalık genellikle kalın barsağın mukozal tabakasını tutar.Ülseratif kolit her zaman rektumu tutar ve proksimal kolona doğru bir devamlılık içinde ilerler.Striktür nadir olmakla birlikte varlığında sıklıkla kanseri düşündürür.

Ülseratif kolit tedavisinde cerrahi endikasyonlar; medikal tedaviye cevap vermeyen aktif hastalık ,kanser riski ve aşırı kanamadır.Sadece kalın barsak tutulumu olduğundan proktokolektomi intestinal hastalık için kür sağlar(10).

3-NEOPLAZİKPOLİPLER(ADENOMLAR)

Adenomlar kolorektal mukozanın selim glandüler tümörleridir. Kripta epitelinden kaynaklanan adenom hücrelerinde diferansiasyon kusuru nedeni ile bu lezyonlar karsinomatöz transformasyon olayında preneoplastik dönemin simgesi olarak kabul edilmektedir. Adenomlar, malignite riski taşırlar ve kolorektal mukozadaki dağılımları karsinomların dağılım oranlarına uygunluk gösterir. Adenomların histolojik olarak; yaş ve büyüklükleri ile orantılı olarak displazi derecelerinde artış görülür (Tablo.2).

Tablo.2: Adenomların histolojik tipi ile büyüklük ve displazi decesi arasındaki ilişki(12)

Adenom tipi	Adenom büyüklüğü			Displazi derecesi		
	<1cm(%)	1-2cm(%)	>2cm(%)	Hafif (%)	Orta(%)	Şiddetli (%)
Tübüler	77	20	4	88	8	4
Tübülovillöz	25	47	29	58	26	16
Villöz	14	26	60	41	38	21

C- KOLOREKTAL KANSERLER

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %10-15'inin familial olduğu ve 200 kişiden birinin kalıtsal kolorektal kansere neden olan yüksek risk gen allelleri taşıdığı düşünülmektedir. Ayrıca sporadik kanserlerin %15'inde aynı genlerin sorumlu olabileceği sanılmaktadır (10).

Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), herediter polipozis sendromunun bir prototipidir. Otozomal dominant bir hastalıktır. FAP ayrıca Gardner sendromu (epidermal inklüzyon kistleri, kemikte osteomalar ve kolonik polipler) ile Turcot sendromunu (kolonik polipler ve beyin tümörleri) da kapsamaktadır. Adenomatöz polipozisten sorumlu olan genetik defekt 5. kromozom üzerinde q21 lokusu yakınında bulunmaktadır, bu gen APC (adenomatöz polipozis koli) geni olarak adlandırılmaktadır. FAP'lı hastalar için en uygun tedavi tüm kolon ve rektum mukozasının çıkarılmasıdır (10).

Diyetin kolorektal kanser oluşumunda önemli bir biyolojik faktör olduğu sanılmaktadır. Yağların kolon mukozası için toksik olduğu bildirilmiştir. Mono-doymamış yağ asitleri (omega-3 ve omega-6 yağ asitleri) poli-doymamış ya da doymuş yağ asitlerinden daha az karsinojenik gibi görünmektedir. Diyetin %5'inin altında yağ tüketen toplumlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanser sıklığının daha az olduğunu göstermiştir (10).

Premalign durumlardan ülseratif kolitte ; pankolit bulunan hastada kanser insidansı 10 yıldan sonra yılda %12'dir. Tekrarlanan kolonoskopik biopsilerde kolon mukozasında saptanan displazinin kanser öncülü olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde saptanmaları zor olduğundan kanserler sıklıkla ileri evrededir. Yaklaşık %35'i Duke's C veya D lezyonlarıdır. Ülseratif kolitli hastada kanser gelişimini önlemenin en etkin yolu displazi saptandığında kolonun çıkarılmasıdır. Displazi varlığında kanser riski yaklaşık %30 'dur (10).

Kolorektal kanserin bulgu ve semptomları farklı ve nonspesifiktir. En sık semptomlar ; rektal kanama, karın ağrısı ve barsak alışkanlığındaki değişikliklerdir. Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında değişiklik olmaz, ancak fark edilmeyen gizli kanamadan dolayı en sık semptom kronik kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi'dir. Alt karın ağrısı daha dar lümene sahip olan sol kolon tümörlerinde görülür. Ağrı kramp tarzındadır, dışkıda parlak kırmızı renkte kan görülebilir. %10 dan daha az bir oranda tam obstrüksiyon gelişebilir, cerrahi tedavi gerektiren acil bir durumdur (10).

KOLOREKTAL KANSERLERİN HİSTOLOJİK TİPLERİ

Kolorektal karsinomlar makroskopik olarak polipoid-vejetan (egzofitik) veya ülseratif infiltran tiplerde görülürler. Polipoid vejetan tipte olanlar daha çok sağ kolonda lokalize olup, lümenine doğru gelişme gösterirler. Mukoza ile sınırları belirgindir, yumuşak, frajil tümörlerdir. Daraltıcı, infiltran tip tümörler daha çok de-Novo tip olup sol kolonda lokalizedir ve peçete halkasına benzer şekilde barsak obstrüksiyonu oluşturabilir. Polipoid alanlar ise adenomdan aşamalı olarak gelişen kolorektal kanserlerdir.

Kolorektal kanserlerin çoğu, histolojik olarak tubuler yapılardan oluşan, özellik göstermeyen (NOS) tipte adenokarsinom türündedir. Adenokarsinom malign epitelial bir tümördür, kolorektal mukozanın glandüler epitelinden kaynaklanır. Duvara invaze olur, muskularis mukoza, submukoza ve oradan da muskularis propriaya infiltre olur. (Duke's-Aster Coller sınıflaması; Tablo 3)

Tablo 3: Astler-Coller sınıflandırması; Duke's sınıflamasının modifikasyonu ile yapılmıştır. (11)

A : Mukozada sınırlı tümör.

B1: Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu.

B2: Lenf nodu metastazı olmadan barsak duvarını aşan tümör tutulumu.

C1: Barsak duvarını aşmamış tümör ile beraber lenf nodu metastazı.

C2: Barsak duvarını aşmış tümör ile beraber lenf nodu metastazı.

D : Uzak organ metastazı

Tümör hücreleri tubuler yapıları irregüler, multipl lümenli ve stromadan fakirdir. Glandüler yapı, sellüler pleomorfizmdeki değişiklik ve mukus sekresyonun varlığı adenokarsinomun üç farklı derecesini oluşturur. Bunlar diferansiyasyon derecelerine göre iyi, orta, ve az diferansiye adenokarsinomlar olarak üç derecede değerlendirilirler. Daha az olarak adenokarsinom dışında farklı histolojik tipler de görülür. (Tablo 4)

Tablo 4: Kolorektal kanserlerde histolojik tipler(13)

-Adenokarsinom

İyi diferansiye %20

Orta diferansiye %60

Az diferansiye %20

-Müsinöz adenokarsinom

-Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom %10

Skiröz tip

Lenfangiozis tip

-Skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom

Adenoskuamöz

Saf skuamöz

-Saydam hücre komponentli karsinom

-Bazaloid (cloacogenic) karsinom

-Koriokarsinomatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom

-Nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom

-Nöroendokrin tümörler

İyi diferansiye (karsinoid tümör)

Nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli karsinom

KOLOREKTAL KANSERLERDE EVRELEME VE PROGNOZ

Belirgin bir metastazın bulunmadığı durumda kolorektal kanserin doğru evrelendirilmesi ancak cerrahi rezeksiyon ve histolojik analiz sonucu yapılabilir. Primer lezyon boyutunun kolon kanseri prognozuna etkisi çok azdır. Prognozla yakın ilişkili faktörler; tümörün barsak duvarındaki penetrasyon derinliği, bölgesel lenf bezlerinin tutulumu ve uzak metastaz varlığıdır. TNM evreleme sistemi tümörün invazyon derinliğini (T), bölgesel lenf bezi durumunu (N) ve uzak metastaz (M) varlığını ayrı ayrı belirtmektedir. (Tablo 5)

TNM sistemi daha ayrıntılı patolojik bilgi sağlar ve kolaylıkla Dukes sistemine çevrilebilir. Evre I, Dukes Evre A ile Evre II, Dukes Evre B ile ,Evre III, Dukes Evre C ile ve Evre IV ise Dukes Evre D ile denk düşer (10).

Beş yıllık sağ kalım oranı hastalık evrelendirmesinin prognostik önemini açıkça ortaya koymaktadır. En iyi sağ kalım Evre I' dir, hastaların %90' ından fazlası 5 yıl yaşar. Evre II' de bu oran %60-80 arasına kadar düşer. Lenf bezi metastazı olanlarda (evre III) 5 yıllık sağ kalım oranı %20-50 arasındadır.

Olumsuz prognostik etkisi olan diğer faktörler; tümörün kötü histolojik farklılaşması (müsin üreten tümörler ile taşlı yüzük hücreli tümörlerde prognoz kötüdür) ,kanserin venöz ve perinöral invazyonu, barsak perforasyonu ,yüksek CEA ve anöploid nükleustur (10).

Tablo 5: Kolorektal kanserlerin TNM evrelendirme sistemi(8,15)

Tx	bilinmeyen primer tümör
T0	primer tümöre ait bulgu yok
T1s	in situ kanser
T1	tümör submukozaya invaze
T2	tümör muskularis mukozaya invaze
T3	tümör muskularis propriaya invaze ve subseroza, perikolik veya perirektal doku içinde
T4	tümör diğer organ ya da dokulara direkt olarak invaze ve /veya visseral peritonu aşan tümör varlığı
Nx	bilinmeyen bölgesel lenf nodu
N0	bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 bölgesel lenf nodunda metastaz mevcut
N2	4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı var
N3	anavasküler trunkuslar boyunca bulunan tüm lenf nodlarında metastaz var
Mx	bilinmeyen uzak metastaz
M0	uzak metastaz yok
M1	uzak metastaz (karaciğer, akciğer ,kemik)

Evre I	T1N0M0 veya T2 N0M0
Evre II	T3N0M0 veya T4N0M0
Evre III	herhangi T N1M0 veya herhangi T N2,N3 M0
Evre IV	herhangi T herhangi N M1

KOLOREKTAL KANSERLERDE TANI YÖNTEMLERİ

1-DİJİTAL REKTAL İNCELEME(DRİ):

Dijital muayene ile (parmakla yapılan muayene) kalın barsağın anüse yakın 10cm lik son kısmında oluşan tümörler tesbit edilebilir. Kalınbarsak kanserlerinin ancak %10'luk bir kısmı parmakla ulaşılabilen bu bölgede yerleştiklerinden vakaların ancak küçük orandaki bir kısmı bu yöntemle anlaşılabilir .

2-DİŞKIDA GİZLİ KAN ARANMASI

Kolorektal kanserlerde tarama metodu olarak kullanılmaktadır. Asemptomatik erken kolorektal kanserlerin saptanmasında oldukça yararlı bir test olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Yüksek risk grubundaki bireylere yılda bir gaytada gizli kan testi (GGKT) yapılması ile kolorektal kanser mortalitesinde %31 ile 57 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (14). Ancak tümör kanamalarının aralıklı olması ihtimalinden dolayı sensitivitesi ve spesifitesi düşük bir test olarak bilinmektedir. Bununla birlikte GGKT'nin sensitivitesinin %30-92, spesifitesinin %90-99 oranında olduğu literatürde bildirilmiştir (14). GGKT' nin güvenilirliğini arttırmak için ardışık 3 kez gayta incelemesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Rijit rektoskop ile birlikte tarama yöntemi olarak kullanıldığında kolorektal kanserlerin erken dönemde tanısının konularak, mortaliteyi %43 oranında azalttığı bildirilmiştir (16).

3- KAN TESTLERİ:

Karsinoembriyonik antijen testi (CEA):

CEA, kalınbarsak ve rektum kanseri hücrelerinin çoğu tarafından üretilerek kan dolaşımına salınır. Kolorektal kanserler için spesifik bir tümör belirleyicisi değildir. Ülseratif kolit, barsakların kanser olmayan tümörleri, bazı karaciğer hastalıkları ve müzmin akciğer hastalıklarında da CEA yükselebilmektedir. Sigara içilmesi de, CEA düzeyinde yükselmeye neden olmaktadır (17).Cerrahi sonrası artmış CEA düzeyi tümör rekürrensini veya metastaz varlığını düşündürmektedir. CEA testi; kalınbarsak kanseri nedeni ile tedavi almış hastaların takibinde, diğer testlerle birlikte kullanılır. CEA düzeyleri, hastalığı tekrarlayanlarda erken dönemde yükselebilir ve bu da erken tanı konmasını sağlayabilir.

4- ÇİFT KONTRAST BARYUMLU GRAFİ:

Kolonun primer tümörleri ile senkron tümörlerin tespit edilmesi için yapılmaktadır. Hasta tarafından tolere edilebilmesinin yüksek, tüm merkezlerde uygulanabilme kolaylığının olması nedeniyle avantajlı bir tetkiktir. Sensitivitesi 1 cm'den küçük poliplerde %50-80 iken, 1 cm'den büyük poliplerde %70-90 olarak bildirilmektedir(14).Poliplerin varlığında tedavi amaçlı kullanılamamaktadır. Lokalizasyonuna göre kolon tümörleri radyolojik görüntü vermektedir. Sol kolon tümörleri baryumlu kolon grafisinde “*elma koçanı*“ şeklinde görüntü oluşturmaktadır.

5- RİJİT REKTOSKOPİ VE KOLONOSKOPİ

Kolonoskopi tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Ancak kolonik tümör saptanan hastalarda, tüm kolonun çekuma kadar senkron tümör varlığı açısından incelenmesi rutin olarak yapılmaktadır. Mevcut kitlelerden biyopsi alınarak tümörün patolojisi hakkında ön bilgi elde edilmektedir. 25 cm'lik rijit rektoskop ile kolorektal kanserlerin %35 ile 45'i tespit edilmektedir (17).

6- TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ(TRUS)

Rektal kanserlerin preoperatif dönemde evrenlenmesinde ve lokal rekürrenslerin tespitinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. TRUS perirektal lenf nodlarının belirlenmesinde, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır (18).

7- BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ(BT):

Kalınbarsak kanserinin en çok yayılım gösterdiği, karaciğer ve akciğer gibi organlar ile karın içine yayılım olup olmadığı BT ile değerlendirilebilir. Kolorektal tümör saptanan hastanın uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisini ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir (19). Kolorektal kanserli hastaların histolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldığında BT'nin sensitivitesi %60, spesifisitesi %79 olarak bildirilmiştir (19).

Portografili spiral BT denen yöntemde; karaciğeri besleyen damarlardan olan portal vene kontrast madde verilerek işlem yapılır. Böylece, sık olarak kalınbarsak kanserinin yayılım gösterdiği karaciğer daha net olarak değerlendirilebilir. Ayrıca, batın içindeki şüpheli kitlelerden BT eşliğinde iğne biyopsisi yapılabilir.

Bilgisayarlı tomografi aracılığı ile yapılan kalınbarsak görüntülemesi (BT kolonoskopi veya virtual colonoscopy) hasta tarafından iyi tahammül edilen, işlem sırasında ağrı kesici

veya uyutucu ilaç kullanılmasını gerektirmeyen, 10-15 dakikada tamamlanabilen bir yöntemdir. Bu yöntemin kolon kanseri teşhisindeki duyarlılığının %85 civarında olduğu bildirilmektedir. Küçük polip ve tümörler bu yöntemde de gözden kaçabilirler.

BT, rektal kanserlerin preoperatif evrelendirilmesindeki zorluk nedeni ile bu hastalarda özel bir role sahiptir. Pelvik BT, tümörün rektal duvara invazyonunu %60-90'ını gösterebilir, hastaların %75'inde 1cm üzerindeki lenf bezlerini saptayabilir(10).

8- MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME(MRG):

BT'ye benzer şekilde, vücudun bir çok açıdan görüntülerini alır. BT'den farklı olarak radyasyon kullanılmaz. Güçlü manyetik alan kullanılır. Bu yöntem, çok çeşitli açılardan görüntü alabilmesi nedeni ile, metastazları saptamada BT ve akciğer grafisinden daha değerlidir. MR yumuşak doku lezyonlarını göstermede diğer konvansiyonel yöntemlerden üstündür. Peritoneal yansımaların ayırımını ve barsak duvarının farklı tabakalarının ayırımını yapmada oldukça başarılıdır. T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler kanserin normal doku veya nedbe dokusundan ayırt edilmesinde yardımcı olur. Rektum ve karaciğerin görüntülenmesinde yüksek kaliteye olanak sağlamaktadır, ancak kolonun görüntülenmesinde klinik olarak henüz onaylanmamıştır. MR görüntüleme de BT'ye benzer şekilde malign lenf nodundan benign ayırımın yapmada temel olarak lenf nodu boyutunu kullanır. Kolorektal hepatik metastazlar T1 ağırlıklı imajlarda hipointens ve T2 ağırlıklı imajlarda genellikle hiperintens şeklinde gözlenir(8). MR, karaciğer tümörü ve metastazların tespiti için BT'ye göre daha özgün bir yöntemdir ve sıklıkla BT'de kuşkuyla görünen lezyonların açıklığa kavuşturulmasında kullanılır(10).

9- RADİOİNÜKLİD GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

a) KEMİK SİNTİGRAFİSİ:

Radionüklid görüntülemede kullanılan radyan enerji gama ışınıdır. Gama ışını yayan radionüklidin organizmadaki dağılımı dedektörlerle saptanır. Kemik sintigrafisi, iskelet sistemindeki metabolik aktiviteyi gösteren sensitivitesi yüksek ,spesifitesi düşük bir görüntüleme yöntemidir. Travmatik ,konjenital ,metabolik, enfeksiyöz ve malign lezyonlara ait kemik sintigrafi bulguları , genelde anatomik rezolüsyonu daha iyi fakat sensitivitesi düşük olan radyolojik görüntüleme metodları ile korele edilerek teşhis edilir. Radyolojik yöntemler iskelet sisteminde yerleşmiş kemik lezyonlarını görüntüler, ancak kemikte hafif derecedeki dansite ve konfigürasyon değişikliklerini saptayamaz. Enfeksiyonun erken dönemi ,metastatik

hastalıklar ve kemikte korteks yapısını bozmayan travma bu türde patolojik olaylardır. Sintigrafi bu lezyonları erken dönemde görüntüleyip zamanında klinik müdahalenin başlamasını sağlar. Hastalığın tüm iskelet sistemindeki dağılımını gösterebilmesi açısından da değerli bir yöntemdir. Klinik endikasyonuna göre tüm vücut kemik sintigrafisi çekilebildiği gibi, çekim kemik sistemindeki belli bir ilgi alanına da sınırlandırılabilir. Üç boyutlu görüntülerle lezyon lokalizasyonunu kolaylaştıran SPECT rezolüsyonu yüksek bir nükleer tıp tekniğidir. Planar sintigrafide elde edilemeyen diagnostik bilgiyi SPECT imajlarından elde etmek mümkündür. Kemik SPECT'i klinikte en sık olarak bel bölgesindeki ağrıların ayırıcı tanısında, pelvik bölgede özellikle femur başında, dizlerde ve temperomandibuler eklem disfonksiyonlarında tanısal amaçla kullanılır.

Kemik sintigrafisinde kullanılan radiofarmasötikler:

Kemik sintigrafisinde kullanılan radiofarmasötikler ^{99m}Tc ile işaretli fosfat bileşikleridir. ^{99}Mo - ^{99m}Tc jeneratöründen elde edilen ^{99m}Tc + 7 değerliklidir, kalay iyonu ile önce + 4 değerlikli duruma indirgenir ve daha sonra fosfanata bağlanır. En sık kullanılan fosfat bileşiği ^{99m}Tc metilen difosfanattır (^{99m}Tc MDP). Radiofarmasötik IV enjeksiyondan sonra kemikteki amorf kalsiyum ve hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Hastaya enjekte edilen miktarın %40 ile %60'ı 2-4 saat sonra iskelet sisteminde tutulur. En yüksek tutulum kan akımının arttığı bölgelerde, aktif kemik yapımında ve reaktif kemikte görülür. Geriye kalan aktivite üriner sistem yoluyla vücuttan atılır.

Üç fazlı kemik sintigrafisi ise lezyonların kanlanma özelliklerini saptamak için geliştirilen bir yöntemdir. Osteomyelit, septik artritis, avasküler nekroz ve bazı kemik tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Birinci faz kanlanma fazı olup lezyonları perfüzyonları hakkında bilgi verir. İkinci faz kan havuzu fazıdır ve yumuşak dokuyu görüntüler. Üçüncü faz ilgili bölgedeki kemik dokusunu görmek için 2-4 saat sonra alınan metabolik faz görüntüleridir ve kemik doku hakkında bilgi verir.

Kemik sintigrafisinin başlıca endikasyonları:

- 1- Neoplazik hastalıklarda kemik metastazlarının araştırılması
- 2- Osteomyelit ya da sellülit gibi enfeksiyonların tanısı
- 3- Stres fraktürleri ve okkült fraktürler gibi şüpheli fraktürlerin gösterilmesi
- 4- Aseptik nekroz tanısı
- 5- Travma ya da avasküler nekrozun iyileşme süresinin ve bu bölgelerdeki metabolik aktivitelerin değerlendirilmesi

- 6- Kanser hastalarında kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
- 7- Gevşeme ya da enfeksiyon açısından kemik protezlerinin değerlendirilmesi
- 8- Biopsi uygulanacak alanın belirlenmesi
- 9- Artritler
- 10- Radyoterapi uygulanacak bölgelerin belirlenmesi
- 11- Nedeni saptanamayan kemik ağrıları
- 12- Radyolojik incelemelerde kemiğe ait non-spesifik , anormal bulguların değerlendirilmesi
- 13- Kemik infarktlarının değerlendirilmesi
- 14- Kemik greftlerinde canlılığın değerlendirilmesi
- 15- Metabolik kemik hastalıkları ,Refleks sempatik distrofi
- 16- Palyatif ağrı tedavisi öncesinde osteoblastik aktivite dağılımının değerlendirilmesi

b) RADİOİMMÜNSİNTİGRAFI:

Çeşitli tümörlerle ilişkili antijenlere karşı direkt oluşan monoklonal antikolar ile yapılan radioimmünsintigrafi bugün klinik onkolojide tanısal bir uygulama metodu olarak kullanılmaktadır.Bu yöntem erkeklerde birçok öldürücü kanserden biri olan kolorektal kanserin tanısında başarılı sonuçlara sahip olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır(20).

Karsinoembriyonik antijen (CEA) kolorektal kanserlerin tespitinde radioaktif antikolarla işaretlenen ilk tümör ilişkili bir antijendir(20).İlk defa Goldenberg ve arkadaşları 1978 yılında bir karsinoembriyonik antijene karşı oluşturulan antikoru I-131 ile işaretleyerek kanser görüntülenmesinde başarıyla uygulamışlardır (21,22).Antikor üretim ve yapımındaki gelişmeler şelatör (indirgeyici ajan) kimyasındaki ilerlemeler ile paralellik göstermiştir,I-131 gibi radionüklidlerin nükleer fizik özellikleri optimal görüntüleme için uygun olmadığından dolayı fiziki özellikleri daha elverişli radioizotoplar bulunmuştur.Antijenin antikora affinitesini etkilemeyen ,antikorum kimyasal yapısını değiştirmeyen In111 ya da ^{99m}Tc gibi radioizotoplar daha kabul görmüştür(21,23).

Monoklonal antikolar 2 şekilde radioaktif madde ile işaretlenir.

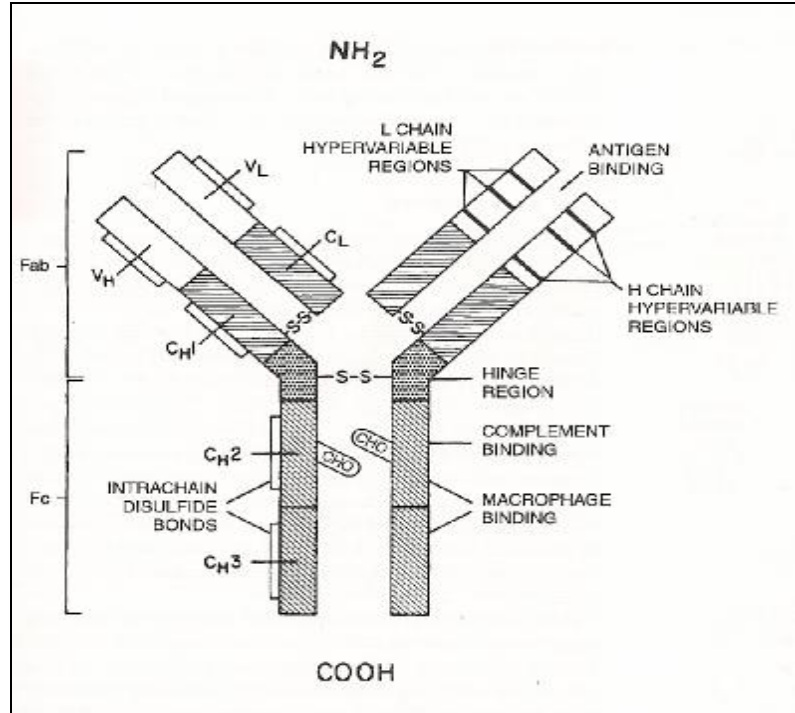
- 1- Direkt işaretleme metodu: Bu methoda radioaktif bileşen direkt olarak proteine endojen gruplar yoluyla bağlanır. Bu metod indirekt işaretleme yöntemlerine göre daha kolaydır.Avantajları; ucuz maliyet,daha az kompleks kimyasal sentez ve

saflaştırma işlemleri, antikor parçasını daha az immünojene dönüştürmesidir. En sık kullanılan radionüklidler Tc 99m, In-111 ve Cu-67'dir(24).

- 2- İndirekt işaretleme metodu: Monoklonal antikorların indirekt işaretlenmesi radioaktif bileşeni antikora bağlayan bifonksiyonel şelatörlerin kullanımını içerir. Bifonksiyonel şelatör ajanlar (DTPA ve EDTA analogları) hem radioaktif bileşeni bağlayan şelasyon grubu hem de antikorların aminoasit rezidüleri ile reaksiyon veren reaktif fonksiyonel grupları içerirler. En sık kullanılan radionüklidler In-111, Yt-90 ve Cu-67'dir(24).

İmmünglobulinler (Antikorlar) antijenik uyarım sonucu B-lenfositlerin değişimi ile oluşan plazma hücreleri tarafından sentezlenirler. Antikorlar kimyasal, fiziksel ve immünolojik olarak incelendiklerinde aralarında önemli farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. Bu farklılıklar antikor moleküllerinin karbonhidrat miktarları, elektroforez hızları, molekül ağırlıkları, amino asit yapıları, taşıdıkları H(ağır) polipeptid zincir tipi gibi özelliklere dayanmaktadır. Buna göre de birbirinden farklı beş ayrı özellikte immünglobulin grubu ayrılmış olup İmmünglobulin G (IgG), İmmünglobulin A (IgA), İmmünglobulin M (IgM), İmmünglobulin D (IgD), İmmünglobulin E (IgE) olarak adlandırılmışlardır.

İmmünglobulin iki kısa (L zinciri), iki uzun (H zinciri) olmak üzere dört polipeptid zincirinden oluşur ve Y harfi şeklinde duruş gösterir. Y'nin kolları antijeni bağlar (Fab kısmı), gövde kısmı ise çeşitli biyolojik aktivitelerde rol oynar (Fc kısmı). (Şekil 1)



Şekil 1: İmmünglobulin G antikor yapısının şematik görünümü(25)

Uzun yarı ömürlü radioaktif bileşenler (In-111,I-131 gibi) intakt monoklonal antikorların kullanımında elverişlidir,uzamış intravasküler klirens enjeksiyondan sonra ki günlerde (geç görüntüler) iyi görüntü kalitesi elde edilmesine olanak sağlar(26).

Optimal bir radioaktif işaretleme seçiminde birçok faktör devreye girer.Bu faktörler;görüntüleme için elverişli radiokonjugatın seçilmesi,fiziksel yarı ömür ,radiokonjugatın biyolojik eldesi,hasta ve ailesine verdiği radyasyon miktarı ve bağlanma işleminin kolay olması gibi özellikleri içermelidir (26).

Fab,Fab' ve F(ab')₂ fragmanları büyük intakt IgG molekülünden daha hızlı interstisiyel alana penetre olur.Fab fragmanları düşük immünojenik özelliğe sahip olduğundan dolayı HAMA(human antimouse antikor) oluşum oranı oldukça düşüktür.Ayrıca bu fragmanlar intakt immünoglobulinlerden daha hızlı vasküler sistemden ayrılır.Bu nedenle antikor fragmanlarını işaretlemede kısa yarı ömürlü(^{99m}Tc) radionüklidler tercih edilmektedir. Küçük peptidler oldukça hızlı dağılım göstermektedir ve tümörlü dokuya penetrasyonu daha homojen olmaktadır(26).

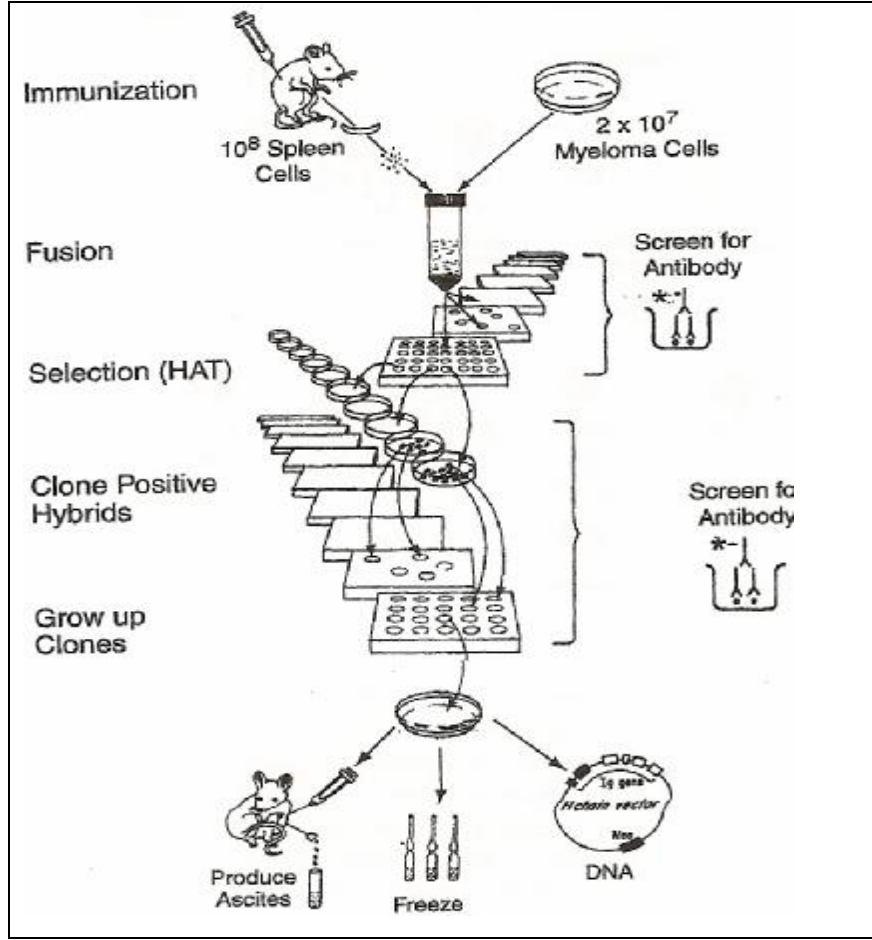
Görüntüleme ya da tedavi amaçlı kullanılan bir kısım murin monoklonal antikorların tekrarlayan uygulamalarında HAMA (human antimouse antikor) nın gelişmi nedeniyle kullanımda kısıtlılıklar gözlenebilir. Murin monoklonal antikorları alan hastaların %1'den azında,bu HAMA cevabı hipersensitivite reaksiyonları ve anafaktik şokun oluşumuna katkıda bulunur.Bu durum ,sadece monoklonal antikor kullanımını takiben IgE cevabı oluşan hastalarda izlenen nadir bir komplikasyondur.Klinik uygulamalarda hastaların %10'unda en sık görülen komplikasyonlar ; ateş,üşüme-titre ve kaşıntılı deri döküntüleridir(27).

Monoklonal antikorlar ve elde edilmesi

Yirminci yüzyılın son çeyreğinde hibridoma ve rekombinant DNA teknolojilerinin gelişmesi monoklonal antikorların önce diagnostik amaçlı in-vitro ve ex-vivo kullanımına, bunu izleyerek de hızla tedavi amaçlı klinik kullanıma girmelerine olanak sağlamıştır. 1974 yılında Köhler ve Milstein tarafından hibridoma teknolojisi tanımlanmıştır(21,28). Otuz yıl kadar bir süre içinde bir dizi monoklonal antikor çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde standart uygulamaların bir parçası olarak kullanılmaktadır.

Monoklonal antikor teknolojisi ile, antikorların saf halde ve oldukça büyük miktarlarda üretilmesi olanaklı hale gelmiş bulunuyor. Bu amaç için kullanılan yöntem, basitçe şöyle:

Öncelikle, istenen antikorları doğal olarak üreten hücreler elde edilir. Daha sonra bu hücrelere sonsuz bölünme yeteneği kazandırılır ve kültür ortamında, istenen antikoru üretecek hibrid (melez) hücreler geliştirilir. Bu şekilde doğal hücreler, kültür ortamında birer antikor üreticisi haline dönüşür. Örneğin; myeloma, kemik iliğinde oluşan ve hücre kültüründe üretilmeye uygun olan bir tümör tipidir. Myeloma hücreleri, antikor üretme yeteneğine sahip olan dalak hücreleri ile kaynaştırıldıklarında, oluşan hibrid (melez) hücreler büyük miktarlarda monoklonal antikor üretebilir. Bu şekilde, iki farklı hücre tipinin istenen özellikleri birleştirilmiş olur. Bu hücreler, sürekli olarak bölünme yeteneği ve büyük miktarlarda saf antikor üretebilme yeteneğine sahip olurlar. Bu teknolojiye, sonsuz bölünme yeteneğine sahip tümör hücreleriyle antikor üretebilen memeli hücreleri kaynaştırılarak, sürekli olarak antikor üreten "hibridoma" adı verilen hücreler elde edilir. Bu hücreler tek bir tip hibrid hücreden türedikleri için de "monoklonal hücreler" olarak adlandırılırlar. Geleneksel yöntemlerle üretilen antikorlarsa, birçok hücreden elde edildikleri için, "poliklonal" olarak adlandırılırlar. Monoklonal tekniğinde, seçilen hibrid hücreler tek bir tip spesifik antikor üretirler. Bu nedenle de hastalıklarla savaşmada, klasik tekniklerle üretilen poliklonal antikorlardan potansiyel olarak çok daha etkili olurlar. Çünkü ilaçlar, yabancı maddenin yanı sıra, vücudun kendi hücrelerine de etki ederek mide bulantısı ve allerjik reaksiyonlar gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilirler. Radyoaktif ,kimyasal ya da toksin ile işaretlenmiş olan monoklonal antikorlarsa yalnızca hedef antijene yönelmeleri nedeniyle, oldukça az bir yan etkiye neden olurlar. Monoklonal antikorlar, tıp alanındaki araştırmalarda geniş çapta kullanılmaktadır(29,30,31).



Şekil 2:Fare monoklonal antikorların yapımı(32)

Kolorektal kanserli hastalarda kullanılan monoklonal antikorlar:

- **In 111 işaretli Oncoscint (satumomab pentetide):** TAG-72 glikoproteini ile ilişkili intakt IgG murin monoklonal antikorudur.İntakt monoklonal antikorlar birçok hastada HAMA oluşumu ile sonuçlanmıştır(7).
- **Tc 99m işaretli PR1A3 monoklonal antikor:** IgG1 sınıfı murin monoklonal antikorudur.Hücre membranının apikal sitoplazmik kısmında varolan antijene karşı üretilmiştir.PR1A3 sitoplazmik içerik veya müköz hücrelerle reaksiyona girmez(33).
- **In111 işaretli ZCE-025 monoklonal antikor:** Murin IgG1 anti-CEA monoklonal antikorudur.In 111'in karaciğerde tutulumunun fazla olmasından dolayı karaciğer metastazları

tespitinde yetersiz kalmaktadır (34,35) ve intakt monoklonal antikör derivesi olduğundan dolayı HAMA oluşumu Fab fragmanına göre oldukça siktir(34).

- **Tc 99m işaretli CEA-scan(IMMU-4; arcitumomab):**IMMU-4 anti-CEA antikoru 200 kDa ağırlığında CEA için spesifik bir IgG1 K sınıfı antikordur.Fab fragmanı yaklaşık 54.000 moleküler ağırlığa sahip intakt IgG'nin pepsin tarafından enzimatik reaksiyonuyla oluşur.1mg IMMU-4 Fab fragmanı içeren 2 ml.lik vialde liyofilize kit şeklinde bulunmaktadır,20mCi ^{99m}Tc perteknetat ile işaretleme yapılır.İşaretlenen antikör 30 ml serum ile dilue edildikten sonra 20-30 dk. içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır(6).^{99m} Tc ile işaretli monoklonal antikörler In-111 ile işaretli olanlardan daha başarılıdır(6).

^{99m} Tc nükleer tıp çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir radionükliddir. Nükleer tıp laboratuvarında bulunan ⁹⁹Mo-^{99m}Tc jeneratöründen süzülerek kolayca elde edilir.⁹⁹Mo-^{99m}Tc jeneratörü; MoO₄ iyonları halindeki ⁹⁹ Mo aktivitesi alimünyum kolonuna bağlıdır.(⁹⁹ Mo 'un yarı ömrü 2.8 gün olup gama enerjisi 740-780 keV'dir.) ^{99m}Tc aktivitesi alimünyum kolona kimyasal olarak bağlanmadan 5-25 ml normal serum fizyolojik içine karıştırılarak kolondan aşağı süzülür.Kolon içindeki toplam aktivitenin %75-85 'i ^{99m} Tc olarak alınır.Geri kalan ve süzüntü içinde olması istenmeyen miktar alimünyum kolonda kalır.Süzme işleminden hemen sonra ^{99m} Tc tekrar birikir.24 saat sonra maksimum birikime ulaşır. ^{99m} Tc 'in fiziksel özellikleri gama kameralar için ideal olup 140 keV'lik gama enerjisi ve kısa yarı ömrü(6.02saat) hastaların radyasyona fazla maruz kalmaması açısından önemlidir. ^{99m} Tc metastabil (kararsız hal) olduğundan izomerik geçiş ile kız ürün olan ⁹⁹Tc 'a dönüşür, ⁹⁹Tc 'un yarı ömrü ise 2.1x10⁵ yıldır. ⁹⁹Tc'da stabil olduğu ⁹⁹Rutensiyum' a bozunur.^{99m} Tc ile işaretli monoklonal antikörler invivo şartlarda stabildir.Radioaktif işaretli antikör tümörlü dokuya yüksek oranda bağlanmalı ve normal dokuda minimal düzeyde akümüle olmalıdır.Böbreklerde yüksek oranda akümüle olduğundan karaciğerdeki uptake'i rölatif olarak düşük kalır.Antikordan serbestlenen ^{99m}Tc tiroid,mide ve barsakta akümüle olur(24).In 111 kullanılarak yapılan radioimmünsintigrafide normal karaciğer dokusundaki yüksek In 111 tutulumu karaciğerdeki metastatik lezyonların görüntülenmesi için bir dezavantaj oluşturur(24).

c) POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ (PET):

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir.

PET de, diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi, görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) (18 F-DOPA) veya direkt olarak ¹⁵O gibi bir radyoaktif maddenin kendisi (radyonüklid) görüntülenecek sisteme uygun bir yoldan (intravenöz, intra-arteriyel, per-oral, inhalasyon vs.) tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır. Pozitron salıcısı olarak kullanılan radyonüklidlerin üretildiği aygıt siklotron (Cyclotron), görüntüleme yapan aygıt ise PET tarayıcısı (PET Scanner) adı verilmektedir.

PET görüntülemesinde kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan C (karbon), O₂ (oksijen), F (flor), N₂ (azot) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarıdır. Bu amaçla pozitron salıcısı radyonüklidlerle yapılan PET görüntüleme çalışmalarında işaretlenmiş glukoz, amino asit, hormon molekülleri veya metabolik prekürsörler kullanılmaktadır.

Pozitron (β^+), negatron (β^-) olarak da adlandırılan elektron ile aynı kütleye sahip ancak elektrondan farklı olarak pozitif yüklü, partiküler bir radyasyondur. Pozitron salıcısı radyoaktif maddeler, kararlı izotopların yüklü partiküller (proton, döteron, helyum çekirdeği gibi) ile bombardımanı sonucunda elde edilirler. Bu amaçla siklotron adı verilen parçacık hızlandırıcıları kullanılır. Siklotronunda, yüklü partiküller değişken elektromanyetik alanlar yardımıyla dairesel bir eksen üzerinde hızlandırılır ve hedefe yerleştirilmiş kararlı izotoplara doğru yönlendirilirler. Bu işlem sonunda hedefte bulunan kararlı izotoplar çekirdeklerinde artan proton sayısı nedeniyle kararsız hale geçerler ve tekrar kararlı hale dönmek üzere pozitron salmaya başlarlar. Atom çekirdeğinin indirgenmesi sürecinde salınan pozitron bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe 18FDG için yaklaşık 2 mm dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve ortaya birbiri ile 180° zıt açı yapan, 511 keV (kilo elektron volt) enerjiye sahip iki gama fotonu çıkar. Bu olaya “Annihilasyon (yok olma)” adı verilir.

PET’in çeşitli hastalıklar hakkında anatomik (yapısal) bilgi sağlayan radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (direkt radyografiler, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi gibi) en önemli farkı fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olmasıdır.

PET görüntülemesinde en sık kullanılan radiofarmasötik Flor(F)-18 ile işaretli florodeoksiglukoz(FDG) ‘dur. Bir glukoz analogu olan FDG ile vücut içerisindeki glukoz metabolizması görüntülenerek ölçülebilmektedir. FDG vücut içerisinde glukoz benzer şekilde

davranmakta ve malign tümörler gibi glukoz kullanımı artan dokularda normale kıyasla daha çok birikerek PET görüntülerinde tümörlerin lehine bir kontrast oluşturmaktadır. FDG tıpkı D-glukoz gibi hücre membranından geçerek hekzokinaz enzimi ile FDG-6fosfata fosforilize edilir. Ancak bu basamaktan sonra katabolize edilemez ve hücre içinde birikir. Özetle glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda (örneğin malign tümörler) FDG daha çok tutulacağı için elde edilen PET görüntülerinde daha yüksek sayım konsantrasyonu gösteren (sıcak) odaklar olarak görünürler. Bunun tersine glukoz kullanımı azalmış dokular (örneğin epileptojenik dokular veya skar alanları) PET görüntülerinde normal dokulara göre daha düşük sayım konsantrasyonu gösteren (soğuk) odaklar olarak görülürler.

FDG tümöre spesifik bir radiofarmasötik olmadığı için PET görüntülerinde hipermetabolik odaklar her zaman tümöral bir odağı yansıtmayabilir. Akut ve granümatöz infeksiyon (tüberküloz, sarkoidoz, koksidioidomikoz, aspergilloz) odakları en sık karşımıza çıkan yanlış pozitiflik nedenlerindendir. Ayrıca, bazı malign tümörler (bronkoalveoler kanserler, müsinöz kanserler ve karsinoid tümörler) düşük glukoz afinitesi nedeniyle yeterli FDG uptake'i göstermeyebilir.

FDG-PET Görüntüleme Endikasyonları:

1- Onkolojik Kullanım Alanları:

- Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
- Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
- Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
- Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
- Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
- Tedavi öncesi evreleme,
- Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
- Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
- Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
- Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.

2- Kardiyolojik Kullanım Alanları:

- Koroner arter hastalığının tanısı,
- Myokard viabilitesinin araştırılması,
- Diğer yöntemlerle tanısı konulamayan myokard enfarktının tanısı,

- İskemik ve idiyopatik dilate kardiyomyopatinin tanısı,
- By-pass ve PTCA operasyonu geçiren hastaların takibi,
- Koroner stenozun ciddiyetinin fizyolojik boyutunun belirlenmesi.

3- Nörolojik Kullanım Alanları:

- Beynin metabolik gelişiminin izlenmesi, gelişimsel bozukluklarının tanı ve takibi,
- Demansiyal hastalıkların (Alzheimer Hastalığı gibi) tanı ve takibi,
- Beyin tümörlerinin tanı ve takibi,
- Beyin tümörlerinde biyopsi yerinin belirlenmesi,
- İnfantil spazmın tanısında ve cerrahiye yol gösterilmesinde,
- Parkinson hastalığının tanı ve takibi,
- Nörolojik travmaların tanı ve takibi,
- Epilepsi cerrahisinde epilepsi odağının belirlenmesi,
- Stroke (İnme) da doku canlılığının gösterilmesi, tedavi yanıtının takibi,
- Huntington Hastalığı gibi genetik geçişli hastalıkların değerlendirilmesi.

4- Psikiatrik Kullanım Alanları:

- Şizofreninin tanı ve takibi,
- Obsesif-kompulsif bozuklukların tanı ve takibi,
- Dikkat bozuklukları ve hiperkinetik hastalıkların tanı ve takibi,
- Anksiyete ve panik bozukluklarının tanı ve takibi,
- Konuşma bozukluklarının tanı ve takibi,
- Nörotransmitter ve reseptör bozukluklarının tanı ve takibi.

Akciğer,malign melanom,lenfoma,kolorektal kanserler,baş-boyun tümörleri, sarkomlar, meme ve özefagus kanserleri evrelendirme amacıyla FDG-PET'in en sık kullanıldığı kanserlerdir.Ayrıca pankreas over,kemik,tiroid,prostat ve karaciğer kanserleri de endikasyonlar arasında yer alır.

Ameliyat ve /veya radyoterapi sonrası anatomik bütünlük bozulduğu için BT veya MR'ın yorumu zorlaşmaktadır.Bu yöntemlerle radyoterapi ve/veya ameliyat sonrası nedbe ve /veya fibröz dokunun rezidüel hastalıktan veya nükslerden ayırt edilmesi önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.FDG-PET temel olarak glukoz metabolizmasını gösterdiği için

anatomik yapının bozulmasından etkilenmez. Nedbe veya nekroz dokusu bu yöntemle rezidüel doku ve tümör nükslerinden kolayca ayırt edilebilmektedir.

Kolorektal Karsinomada FDG PET Endikasyonları

1- Bilinen bir tümör odağı olmaksızın yükselen CEA düzeyi varlığı: Yükselen CEA düzeyine karşın normal BT'ye sahip olgularda rekürrensin tespitinde FDG- PET'in duyarlılığı %93-100'dür (35,36),

2- Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile şüphede kalınan lezyonların değerlendirilmesi

3- Primer tümör evrelemede hepatik ve ekstrahepatik metastazların dedeksiyonu,

4- Rekürren hastalıkta, rezeksiyon öncesi preoperatif yeniden evreleme ve cerrahiye aday olguların olası ekstrahepatik metastaz yönünden değerlendirilmesi (35).

5- Lokal rekürrensten postoperatif skarın ayırt edilmesi

KOLOREKTAL KANSERLERİN TEDAVİ PROTOKOLÜ

Kolorektal kanser ile baş vuran hastaların %70 kadarı küratif cerrahi için adaydır.

1-CERRAHİ TEDAVİ: Kolorektal kanserlerde primer tedavi cerrahidir. Cerrahi yaklaşımda amaç bölgesel lenf nodları ile birlikte tümörün en az 5 cm proksimal ve distalinden rezeksiyon yapmaktır .

Cerrahi uygulanan hastaların üçte birinden fazlasında hastalık nüks eder. Bu nedenle küratif cerrahi sonrasında Dukes C hastalarda adjuvant kemoterapi rejimi sağ kalımı olumlu etkiler. Evre A ve B hastalarda herhangi bir tedavi rejimi faydalı bulunmamıştır.

Rektal kanserde cerrahi tedavi; Dukes A ve B1 kanserlerde nispeten iyi 5 yıllık yaşam süresi oranları nedeni ile cerrahi rezeksiyon yeterlidir (10).

2- ADJUVAN KEMOTERAPİ: Kolorektal kanserler birçok kemoterapötik ajana dirençlidir.Kemoterapinin en etkili olduğu durum kanser yükünün en az ve gelişme fazındaki malign hücre fraksiyonunun en yüksek olduğu durumdadır.

Son zamanlarda 5-fluorourasil(5-FU) ile levamisol ya da 5-FU ile leukovorin kombinasyonlarının geride rezidü görünen hastalığı kalmayan seçilmiş hastalara,postoperatif dönemde verildiğinde sağkalımı artırdığı yönünde çalışmalar mevcut bulunmaktadır.Tek başına levamisol anlamlı bir etki sağlamadığı ancak 5-FU ile levamisol kombinasyonu evre III kolon kanserinde sadece cerrahi uygulananlara kıyasla daha iyi hastalıksız ve genel sağ kalım oranı sağlamıştır.5- FU ve levamisol kombinasyonu ile tedavi kanserde nüks riskini %39 ,kansere bağlı ölümü %32 azalmıştır.Bu hastalarda genel ölüm oranı %31 dir.Kemoterapi alan Evre II hastalarda sağ kalıma katkı sağlanmamıştır.5-FU ve leukovorin kombinasyonu Evre III kolon kanserli hastalarda sağkalım oranlarını iyileştirmiştir(10).

Rektal kanserlerde adjuvant kemoterapinin rolü daha az belirgindir.Postoperatif adjuvant kemoterapiyi değerlendiren az sayıdaki prospektif randomize çalışma Evre II ve Evre III rektal kanserlerde orta derecede bir sağ kalım üstünlüğü göstermiştir (10).

3-RADYOTERAPİ: Rektum dışındaki kolon kanserlerinde radyoterapinin bir yararı söz konusu değildir. Dukes B2 ve C rektum kanserlerinde rezeksiyon ve cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanmalıdır(10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2006- Eylül 2007 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran kolorektal kiteli, kolorektal kanser şüphesi olan ve nüks kolorektal kanserli 18 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 18 hastanın 10'u kadın, 8'i erkek; yaş aralığı 29-78 yıl (ortalama yaş: 50.5±13.93 yıl) olarak tespit edildi. Olguların 8 'i primer kolorektal kanser (1 olgunun histopatolojisi malign melanom geldi) , 8'i nüks kolorektal ve 2 tanesi de metastatik kolorektal kanser olup bütün vakaların kesin tanıları cerrahi sonrası histopatolojik olarak doğrulandı. Radioimmünsintigrafi çalışmasından önce bütün hastaların serum CEA düzeyleri ve batin-pelvik bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı.

Kolorektal kitlesi olan adenokanser şüpheli vakalar ve rekürren kolorektal kanserli hastalara ^{99m}Tc işaretli IMMU4 anti-CEA(CEA-scan ,arcitumomab ;İmmünomedics Inc.,Morris plains,NJ) monoklonal antikör sintigrafisi çekildi. Radioimmünsintigrafi GE Millenium marka gama kamera ,düşük enerjili,yüksek rezolüsyonlu,paralel delikli kolimatör takılarak Tc 99m penceresi ve %20 pencere aralığında hastalara 25 mCi(925 MBq) ^{99m}Tc -IMMU4 anti-CEA antikoru IV yoldan verilerek yapıldı. Enjeksiyon sonrası 3. ve 24. saatlerde anterior ve posterior pozisyonda tüm vücut görüntüleme yapıldı. Pelvis ve batında şüpheli aktivite tutulumu olan vakalarda 3.saatte SPECT(tek foton bilgisayarlı emisyon tomografisi) görüntüleme uygulandı. Enjeksiyon öncesi hastalardan olası bir allerjik reaksiyonu önlemek için detaylı anamnez alındı. Yanlış pozitif sonucu engellemek için hastaların çekim öncesi mesaneleri boşaltıldı. Görüntüler birbirinden bağımsız iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi.

İstatistiksel yöntem olarak gruptaki denek sayıları 30' un altında olduğu için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Histopatolojiye göre CEA-Scan ve BT sonuçları için; duyarlılık,özgüllük ve doğruluk oranı istatistiği hesaplandı. Önemlilik sınırı olarak da $\alpha=0,05$ kullanıldı.

- **Technetium 99m** (^{99m}Tc): ^{99m}Tc , molibdenden radioaktif bozunma sonucu oluşan radioaktif bir ajandır. ^{99}Mo , $^{235}\text{Uranium}$ 'in fissionu neticesinde oluşur.

^{99m}Tc ; ^{99}Mo - ^{99m}Tc jeneratöründen süzülerek kolayca elde edilir. Bir radionüklid 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 sağlanabilir.

^{99}Mo - ^{99m}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 yavru nüklidi doğurur. Ana nüklid iyon değiştirici sütun üzerinde kalırken, yavru nüklid çeşitli kimyasal ayrıştırma yöntemleri ile sütunun alt ucunda birikir. Kolon içindeki toplam aktivitenin %75-85'i ^{99m}Tc olarak alınır. Geri kalan ve süzüntü içinde olması istenmeyen miktar alüminyum kolonda kalır. Süzme işleminden hemen sonra ^{99m}Tc tekrar birikir. 24 saat sonra maksimum birikime ulaşır. ^{99}Mo 'un yarı ömrü 2.8 gün olup gama enerjisi 740-780 keV'dir. ^{99m}Tc aktivitesi alüminyum kolona kimyasal olarak bağlanmadan 5-25 ml normal serum fizyolojik içine karıştırılarak kolondan aşağı süzülür. Kolon içindeki toplam aktivitenin %75-85'i ^{99m}Tc olarak alınır. Geri kalan ve süzüntü içinde olması istenmeyen miktar alüminyum kolonda kalır. Süzme işleminden hemen sonra ^{99m}Tc tekrar birikir. 24 saat sonra maksimum birikime ulaşır. ^{99m}Tc 'in fiziksel özellikleri gama kameralar için ideal olup 140 keV'lik gama enerjisi ve kısa yarı ömrü (6.02 saat) hastaların radyasyona fazla maruz kalmaması açısından önemlidir. ^{99m}Tc metastabil (kararsız hal) olduğundan izomerik geçiş ile kız ürün olan ^{99}Tc 'a dönüşür, ^{99}Tc 'un yarı ömrü ise 2.1×10^5 yıldır. ^{99}Tc 'da stabil olduğu $^{99}\text{Rutensiyum}$ 'a bozunur.

Jeneratörden elde edilen serbest Tc (^{99m}Tc -pertechnetate = $^{99m}\text{TcO}_4$) biyolojik olarak iodyene ve perklorat gibi davranır. Tiroid, tükrük bezleri, koroid plexus ve midede tutulur. Sayılan organların imajlanması ve diğer organların kanlanma durumu için herhangi bir farmasötiğe bağlanmadan serbest olarak kullanılabilir. Ayrıca genellikle liyofilize kit olarak sağlanan çeşitli kimyasal bileşiklere bağlanarak hedef organa göre imajlar alınabilir.

- **Tc 99m işaretli CEA-scan(IMMU-4; arcitumomab)**: IMMU-4 anti-CEA antikoru 200 kDa ağırlığında CEA için spesifik bir IgG1 K sınıfı antikordur. Fab fragmanı yaklaşık 54.000 moleküler ağırlığa sahip intakt IgG'nin pepsin tarafından enzimatik reaksiyonuyla oluşur. 1mg IMMU-4 Fab fragmanı içeren 2 ml.lik vialde liyofilize kit şeklinde bulunmaktadır, 20mCi ^{99m}Tc perteknetat ile işaretleme yapılır. İşaretlenen antikor 30 ml serum ile dilue edildikten

sonra 20-30 dk. içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır(6).^{99m}Tc ile işaretli monoklonal antikorlar In-111 ile işaretli olanlardan daha başarılıdır(6). ^{99m}Tc ile işaretli monoklonal antikorlar invivo şartlarda stabildir.Radioaktif işaretli antikor tümörlü dokuya yüksek oranda bağlanmalı ve normal dokuda minimal düzeyde akümüle olmalıdır.CEA-scan'ın torakstaki normal biodistribüsyonu kalp,akciğer ve aort gibi büyük damarlarda gözlenir.Batında karaciğer, dalak, böbrekler , büyük damarlar ve barsaklar vizüalize olur.Pelviste de büyük damarlar, barsaklar ve mesane izlenir. Böbreklerde yüksek oranda akümüle olduğundan karaciğerdeki uptake'i rölatif olarak düşük kalır.Antikordan serbestlenen ^{99m}Tc tiroid,mide ve barsakta akümüle olur(24).In 111 kullanılarak yapılan radioimmünsintigrafide normal karaciğer dokusundaki yüksek In 111 tutulumu karaciğerdeki metastatik lezyonların görüntülenmesi için bir dezavantaj oluşturur(24).

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen primer,rekürren ve metastatik kolorektal kanserli hastaların yaşları,cinsiyetleri,lezyonun yerleşim yeri ve histopatolojik bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir.

18 hastanın 7 tanesi primer kolorektal kanser,8 tanesi rekürren hastalıklı , geriye kalan 3 hastadan 2'si kemik metastazlı olup 1 tanesi de malign melanomlu idi.Hastaların ortalama serum CEA düzeyleri 42.89+155.2 ng/ml olarak saptandı. Hastaların 5'i Duke's B , 10'u Duke's C ve 2 tanesi Duke's D kolorektal adenokanserliydi.

Primer hastalığı olan olgulardan sadece birinin histopatolojisi malign melanom olarak geldi.Bu olgunun serum CEA değeri 2.21 ng/ml olup batın –pelvik BT'sinde rektumda düzensiz duvar kalınlaşması ,paraortik,parailiak ve perirektal lenf nodlarında büyüme saptandı.Yapılan ^{99m}Tc anti -CEA monoklonal antikor sintigrafisinde fizyolojik birikim yerleri (kalp,akciğer,karaciğer,dalak,böbrekler ve mesane)dışında patolojik olarak yorumlanabilecek aktivite tutulumu saptanmadı.

Kolorektal adenokanser tanısı almış iki olgu da rutin kemik sintigrafisi çekiminde femurda artmış osteoblastik aktivite tutulumu saptandı.Kemik sintigrafisinde izlenen bu artmış osteoblastik aktivite tutulumlarının metastaz olup olmadığının araştırılması için bu olgulara RIS uygulandı.Aynı bölgelerde artmış aktivite tutulumu izlendi.Dolayısıyla bu bölgeler metastaz lehine yorumlandı.Hastaların kemik biopsi sonuçları adenokanser metastazı olarak tespit edildi.(Şekil 4 ve şekil 6)

Rektal kitlesi olan 2 hastaya yapılan monoklonal antikor sintigrafisinde rektosigmoid bölgede ve rektumda patolojik aktivite tutulumu saptandı. Hastaların serum CEA değerleri sırasıyla 0.671ng/ml ve 1.85ng/ml (<4.3 ng/ml) olup batın-pelvik BT'leri normal sınırlardaydı. Postoperatif histopatolojik bulguları nüks adenokanser olarak bulundu.

Kemik metastazı olan kolon ve primer rektal kanserli sırasıyla serum CEA değerleri 664.3ng/ml ve 11.78ng/ml olan iki hastada batın-pelvik BT'lerinde karaciğerde yaklaşık 1.5cm civarında hipodens lezyonlar saptandı.Ancak ^{99m}Tc anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisinde böbrek,karaciğer ve dalakta fizyolojik aktivite tutulumunun fazla olması nedeniyle BT'de tarifiyen karaciğer lezyonları değerlendirilemedi.Hastalar karaciğer biopsilerini kabul etmediğinden dolayı lezyonların histopatolojik olarak malign/benign ayrımı yapılamadı.

Serum CEA düzeyleri 2.38 ng/ml ve 6.44 ng/ml olan opere kolorektal kanserli iki olgunun batın-pelvik BT ve ^{99m}Tc anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisi normal sınırlarda saptanması üzerine hastalar reoperasyona alınmadı.

15 hastanın radioimmünsintigrafisi ile postoperatif histopatoloji sonuçları uyumlu olarak bulundu.

Ayrıca kolorektal kanserli olguların serum CEA düzeyleri,batın pelvik bilgisayarlı tomografi ve radioimmünsintigrafi bulguları ise Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 6: Kolorektal kitlesi olan olguların klinik özellikleri

Olgu no	Yaş/cinsiyet	Hastalık tipi	Lokalizasyon Yeri	Histopatoloji	Duke's sınıflaması
1	30/K	rekürren	rektosigmoid bileşke	Adenokarsinom	Duke's C
2	29/E	metastatik	Sağ kolon	Adenokarsinom	Duke' sD
3	38/ E	rekürren	Sol kolon	Adenokarsinom	Duke's C
4	48/K	rekürren	Sağ kolon	Adenokarsinom	Duke's C
5	68/K	primer	Rektum	Adenokarsinom	Duke's C
6	74/K	primer	Rektum	Malign melanom	
7	50/K	primer	Rektosigmoid bileşke	Adenokarsinom	Duke's B
8	40/K	rekürren	Rektum	Adenokarsinom	Duke's C
9	67/E	primer	Rektum	Adenokarsinom	Duke's B
10	45/E	rekürren	Sol kolon	Adenokarsinom	Duke's C
11	62/E	primer	Rektum	Adenokarsinom	Duke's B
12	57/K	rekürren	Rektum	Adenokarsinom	Duke's B
13	62/E	primer	Rektum	Adenokarsinom	Duke's C
14	52/E	primer	Rektosigmoid bileşke	Adenokarsinom	Duke's B
15	31/K	metastatik	Rektum	Adenokarsinom	Duke's D
16	44/E	rekürren	Sağ kolon	Adenokarsinom	Duke's C
17	66/K	primer	Rektum	Adenokarsinom	Duke's C
18	47/K	rekürren	Sol kolon	Adenokarsinom	Duke's C

Tablo 7: Kolorektal kanserli hastaların Batın-pelvik bilgisayarlı tomografi ve CEA-scan bulgularının karşılaştırılması

Olgu	Serum CEA düzeyi Normal:< 4.3ng/ml	Batın –pelvik BT bulgusu	CEA-scan Bulgusu
1	0.263	R.sigmioddesağda duvarından dışa uzanım gösteren kitle lezyonu	Sağ alt kadranda ve rektal bölgede odaksal tarzda artmış aktivite tutulumu
2	664.3	K.C.de sağ lob inf.segmentte11x8mm hipodens kitle,sağ pelvisde ,parakaval	Sağ uyluk orta kısımda irregüler aktivite tutulumu
3	11.65	Batın sol alt kadranda 2x4 cm peritoneal kitle lezyonu	Batın sol alt kadranda odaksal aktivitetutulumu,mezenterik bölgede l.n
4	6.44	Normal sınırlarda	pat. tutulum yok
5	11.78	K.C sol lob lateral seg.14mm. ve sağ lob post.segm.13x7mm,paraaortikve mezenterik LAP rektumda düzensiz duvar kalınlaşması	Sol kolon ve r.sig.m.de altivite tutulumu,paraaortik ve mezenterik LAP ile uyumlu aktivite tutulumu
6	2.21	Paraaortik ve parailiak bölgede l.n,rektumda düzensiz duvar kalınlaşması,perirektal l.n	Pat. Tutulum yok
7	9.61	R.sigmoid bölgede 4 cm.lik eksantrik düzensiz duvar kalınlaşması	R.sigmoidde min.aktivite tutulumu
8	2.99	Sol paraaortik 1cm.den küçük LAP,rektum duvarında kalınlaşma	r.sigmoidde 2 ayrı odakta odaksal tarzda ve mezenterik l.n.uyumlu aktivite tutulumu
9	1.40	Rektumda düzensiz konsantrik duvar kalınlaşma,paraaortik 1cm altında l.n	Paraaortik l.n.uyumlu ve rektumda min.düzeyde aktivite tutulumu

10	24.77	İnen kolon distalinde GİS duvar kalınlaşması, lezyon komşuluğunda birkaç adet l.n.	İnen kolonda ,r.sigmoidde aktivite tutulumu
11	1.19	Rektumda lümende belirgin daralmaya neden olan düzensizduvar kalınlaşması, komşuluğunda 4-5 adet l.n	Rektal bölgede aktivite tutulumu
12	0.671	Normal sınırlarda	Rektumda iki ayrı odakta aktivite tutulumu
13	7.88	Rektum duvarında kalınlaşma, perirektal yağ planlarında mm.boyutta nodüler dansite(LAP?)	Pelvik bölgede irregüler aktivite tutulumu(peritonitis karsinomatoza)
14	13.21	r.sig.de duvar kalınlaşması, komşu mezenterde yoğunluk artışı, mezenterik yağlı d.da 4-5 adet LAP	r.sig.de ve mezenterde odaksal tarzda artmış aktivite tutulumu
15	4.87	Rektumda lümeni tıkayan kitle lezyonu, perirektal yağlı doku içinde kalsifiye l.n., serviksle arasındaki yağ planları silinmiş	Batın sol taraf orta hatta odaksal tarzda(kolostomi), r.sigm.de ve mezenterik alanda, sol femur başına ve asetabuler bölgeye uyan alanda aktivite tutulumu
16	2.38	Normal sınırlarda	Pat.tutulum yok
17	4.53	Mezenterik ve paraaortik birkaç adet l.n.	Mezenterik ve aortik l.n ile uyumlu aktivite tutulumu, rektal bölgede aktivite tutulumu
18	1.85	Normal sınırlarda	r.sigmoid bölgede aktivite tutulumu mevcut

Tablo 8: Serum CEA düzeyleri ile RIS bulguları arasındaki ilişki

Olgu	Serum CEA Düzeyi Normal: < 4.3ng/ml	CEA-Scan bulgusu
1	0.263	+
2	664.3	+
3	11.65	+
4	6.44	–
5	11.78	+
6	2.21	–
7	9.61	+
8	2.99	+
9	1.40	+
10	24.77	+
11	1.19	+
12	0.671	+
13	7.88	+
14	13.21	+
15	4.87	+
16	2.38	–
17	4.53	+
18	1.85	+

Tablo 9: Grup 1 (Tc 99m anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisindeki patolojik aktivite tutulumları olan) ve grup 2(Tc 99m anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisindeki patolojik aktivite tutulumları olmayan) ile serum CEA değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.(p>0,05)

grup	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Serum CEA 1,00	15	50,7309	169,86708	43,85949
Serum CEA 2,00	3	3,6767	2,39463	1,38254

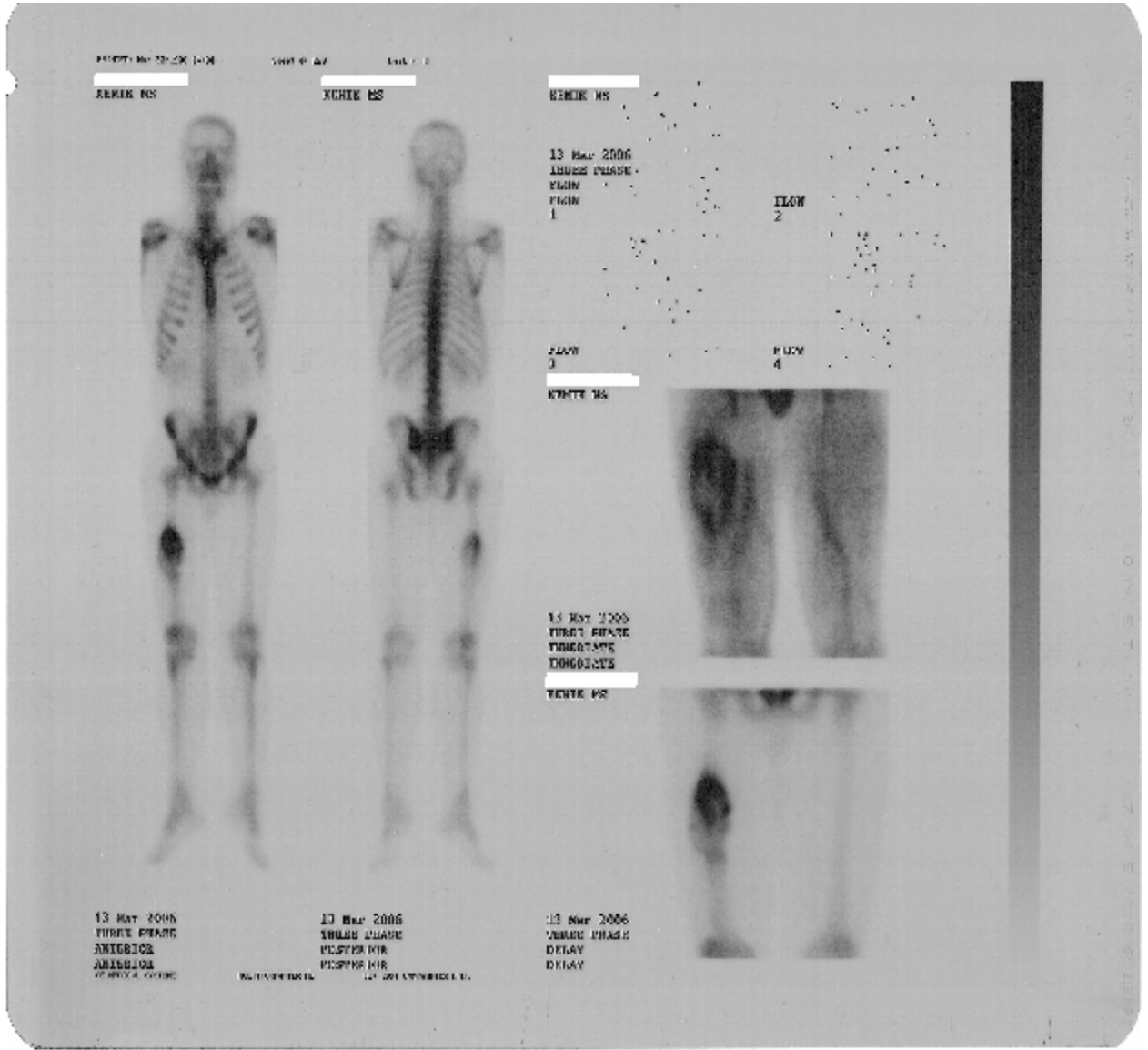
Mann-Whitney U testi= Z=0,53 p>0,05 Ortalamalar arasında fark yoktur.

Tablo 10: 18 olgunun CEA-scan, BT ve Histopatolojik bulguları arasındaki ilişki

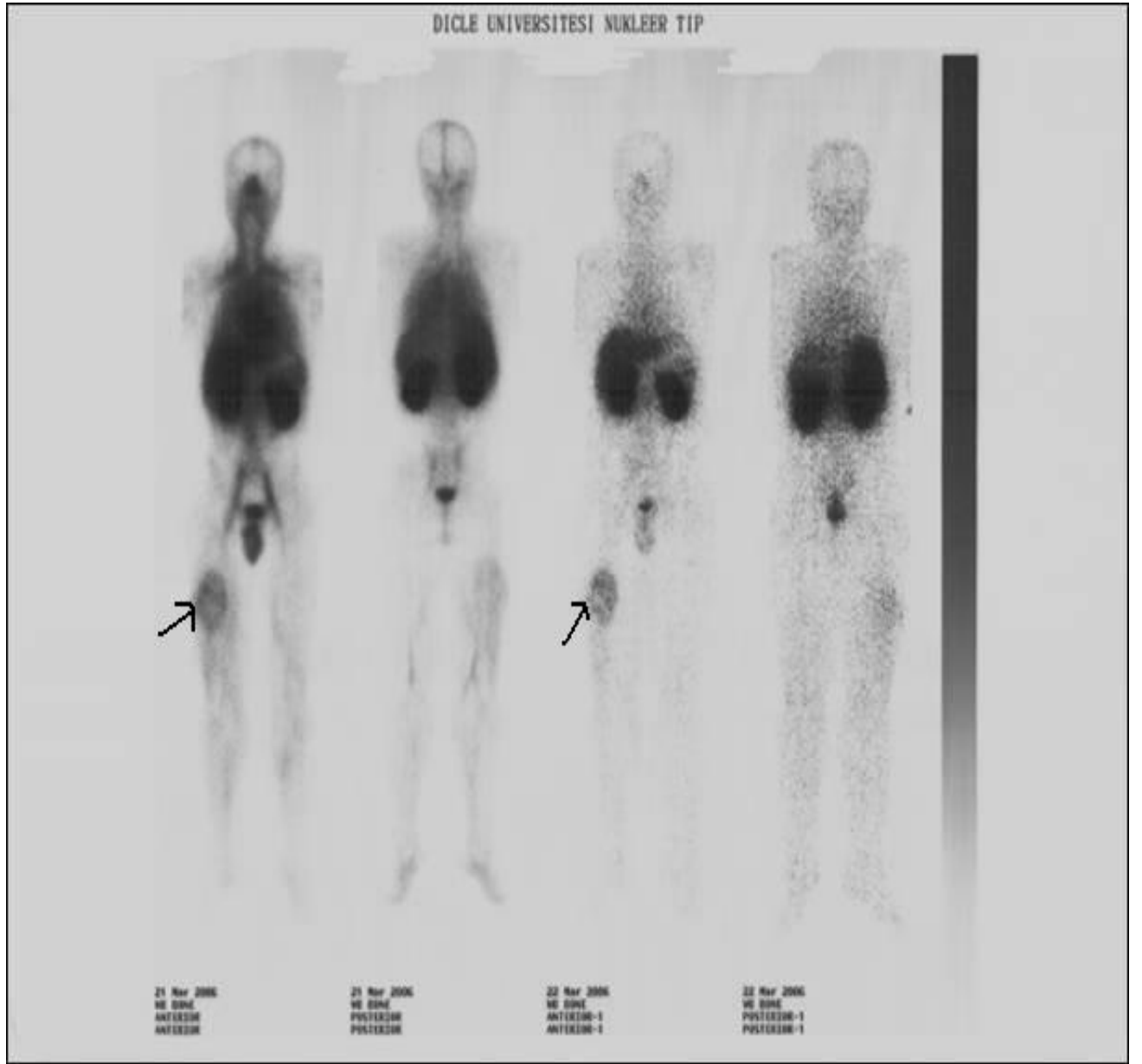
	CEA-Scan				BT			
	TP	TN	FP	FN	TP	TN	FP	FN
Pelvis/abdomen	15	2	-	1	14	2	2	-
Kemik	2	-	-	-	-	-	-	-

TP: gerçek pozitif; TN: gerçek negatif; FP: yanlış pozitif; FN: yanlış negatif

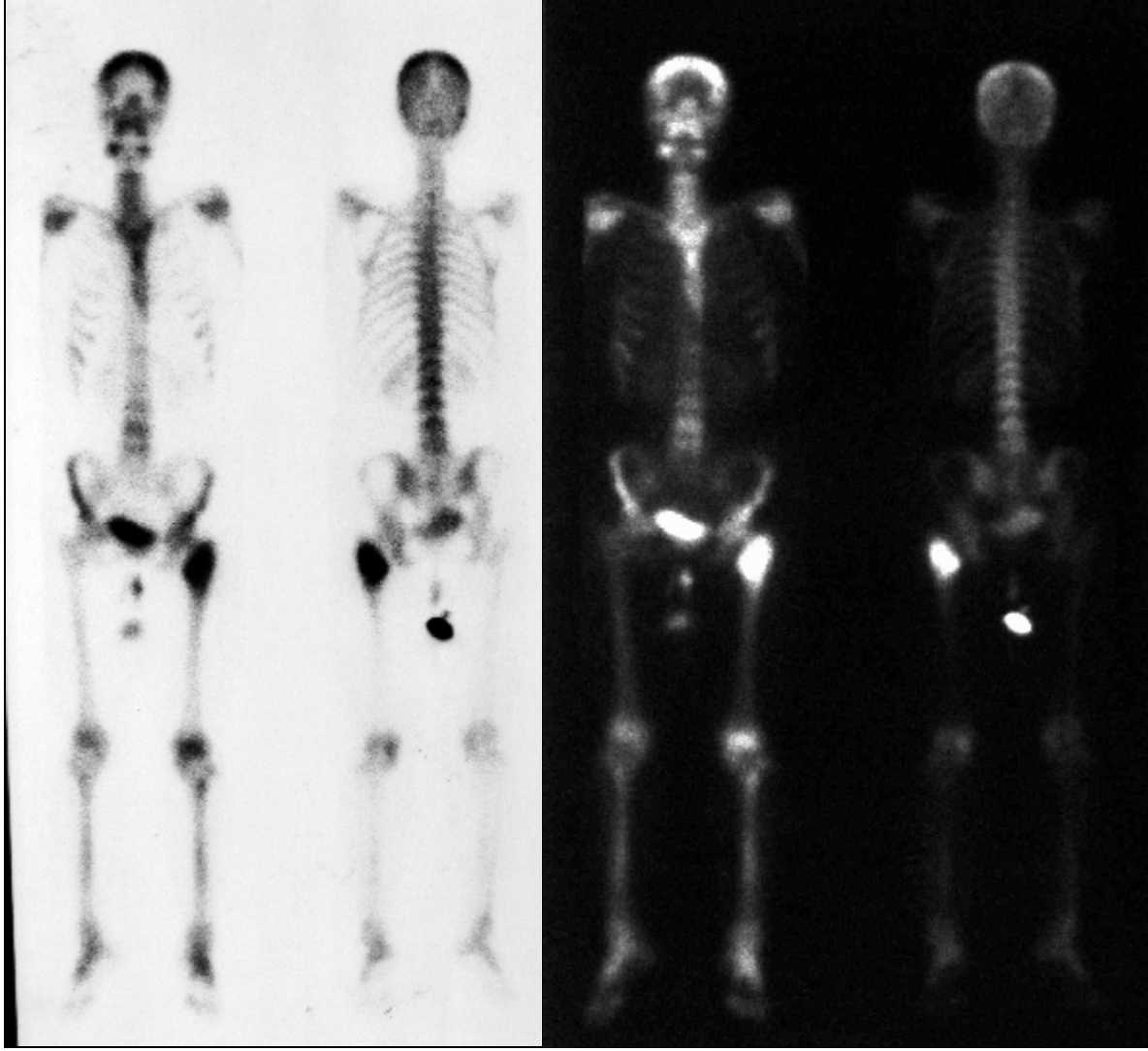
Abdomino-pelvik bölgedeki primer ve rekürrens kolorektal kanserlerin tespitinde RIS'in sensitivitesi %93.75,spesifitesi %100,doğruluk oranı %94.4, BT 'nin sensitivitesi %87.5, spesifitesi %50, doğruluk oranı %88.8 olarak tespit edildi.



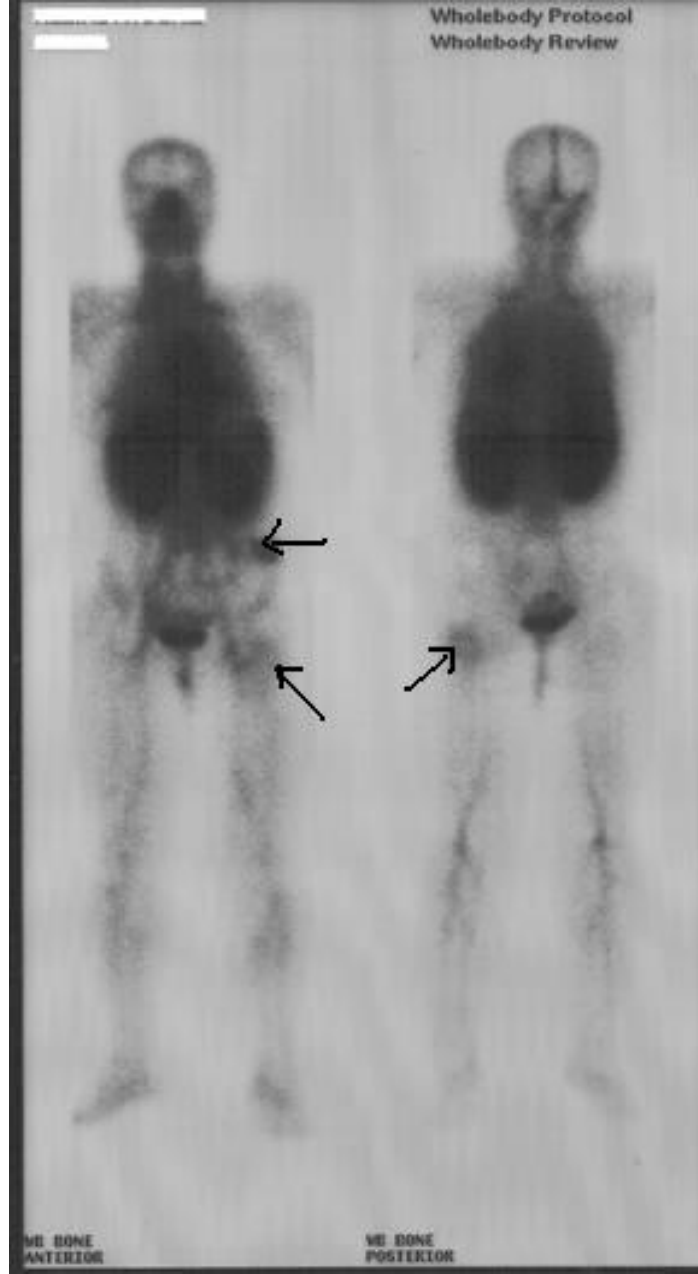
Şekil 3: 29 yaşında kolon adenokanserli erkek hastanın kemik sintigrafisi. 2 yıl önce kolon adenokanser nedeniyle opere olan hasta bacağına ağrı ve şişlik şikayetiyle ortopedi polikliniğine başvuruyor. Hastanın rutin tetkiklerinden serum CEA düzeyi 664.3ng/ml olarak ölçüldü. Hastadan kemik sintigrafisi isteniyor. Çekilen tüm vücut kemik sintigrafisinde sağ femur 1/2 orta kısımda artmış osteoblastik aktivite tutulumu saptandı. Ön tanısı nedeniyle hastaya ^{99m}Tc anti-CEA monoklonal antikör sintigrafisi çekildi. 3. ve 24. saatteki görüntülerinde sağ femur 1/2 orta kısımda çevresi hiperaktif ortası hipoaktif kitle ile uyumlu aktivite tutulumu izlendi. (Şekil 4)



Şekil 4: Şekil 3’de kemik sintigrafisi yapılan hastanın ^{99m}Tc -antiCEA –scan tüm vücut sintigrafik görünümü. Kitleden yapılan biopsi sonucu histopatolojisi kolorektal adenokanser metastazı olarak geldi.



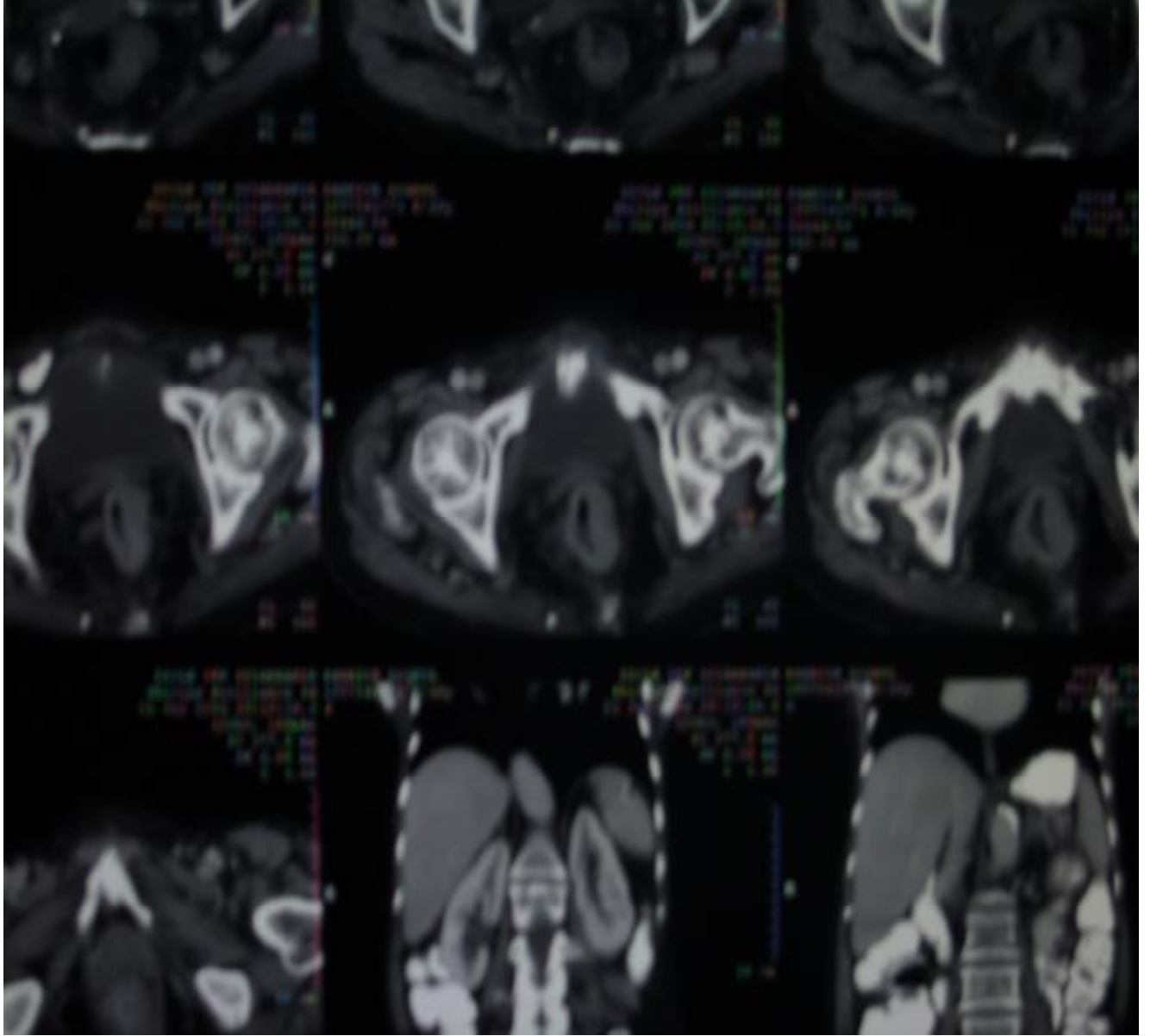
Şekil 5: 31 yaşında bayan rektum adenokanser nedeniyle takip edilen olgunun kemik sintigrafisi. Sol bacakta ağrı şikayeti nedeniyle çekilen rutin kemik sintigrafisinde sol femur başı ve asetabuler bölgede artmış osteoblastik aktivite tutulumu izlendi. Hastanın serum CEA değeri 4.87ng/ml idi. Yapılan işaretli monoklonal antikor sintigrafisinde sol femur başı ve asetabuler bölgede ,batın sol tarafta odaksal tarzda(kolostomi yeri) , rektosigmoid bölge ve mezenterik alanda aktivite tutulumu izlendi(Şekil 6). Batın –pelvik BT’si rektumda lümeni tıkayan kitle lezyonu,perirektal yağlı doku içinde kalsifiye lenf nodu.,serviksle arasındaki yağ planları silinmiş olarak değerlendirildi.Hastada patolojik kırık gelişmesi üzerine sol femur başına protez uygulandı.Postoperatif kemik histopatolojisi adenokanser metastazı olarak geldi.



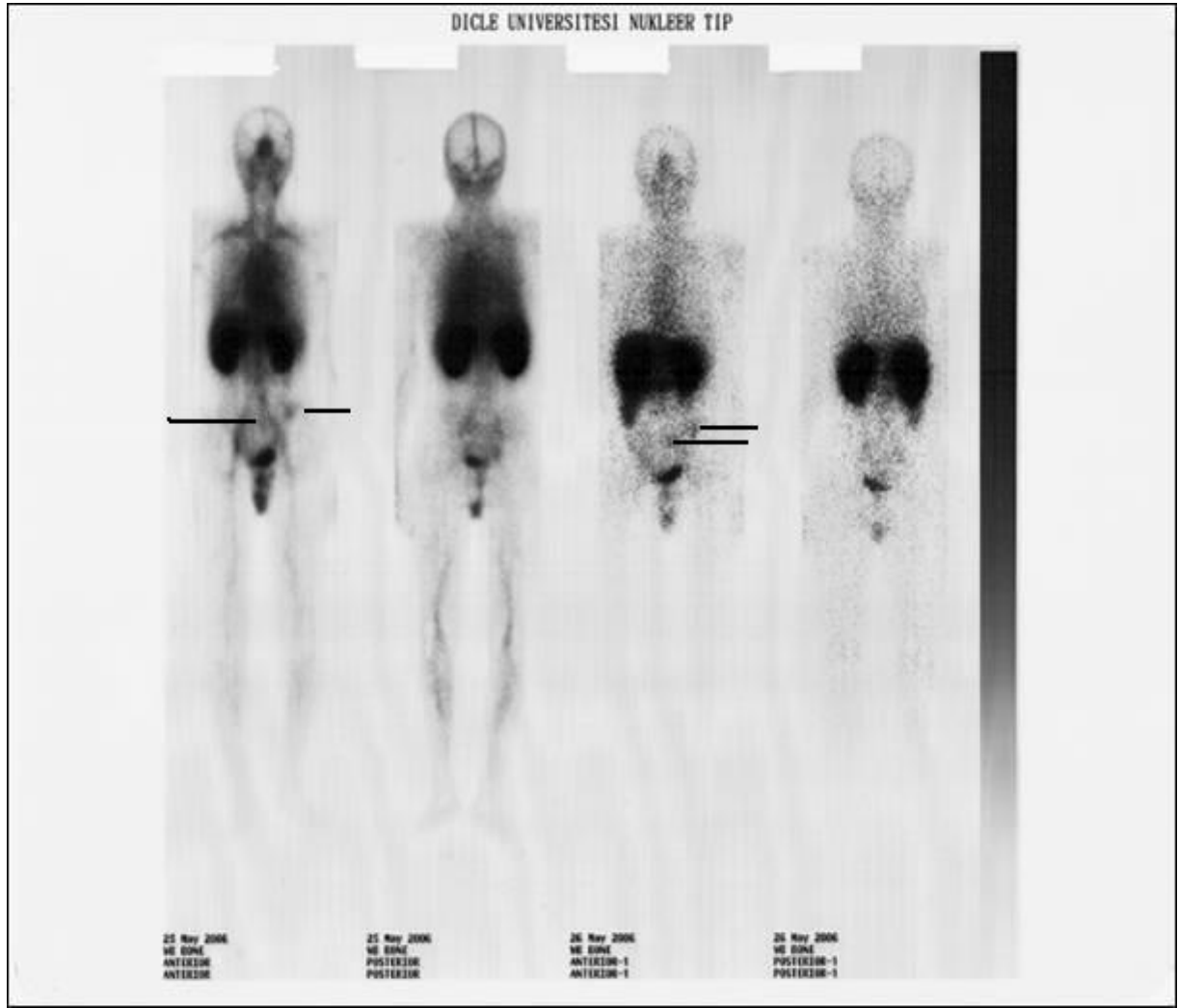
Şekil 6: Şekil 5’ de kemik sintigrafisi yapılan hastanın ^{99m}Tc -antiCEA –scan tüm vücut sintigrafik görünümü. İşaretli monoklonal antikor sintigrafisinde sol femur başı ve asetabuler bölgede ,batın sol tarafta odaksal tarzda(kolostomi yeri) , rektosigmoid bölge ve mezenterik alanda aktivite tutulumu izlendi.



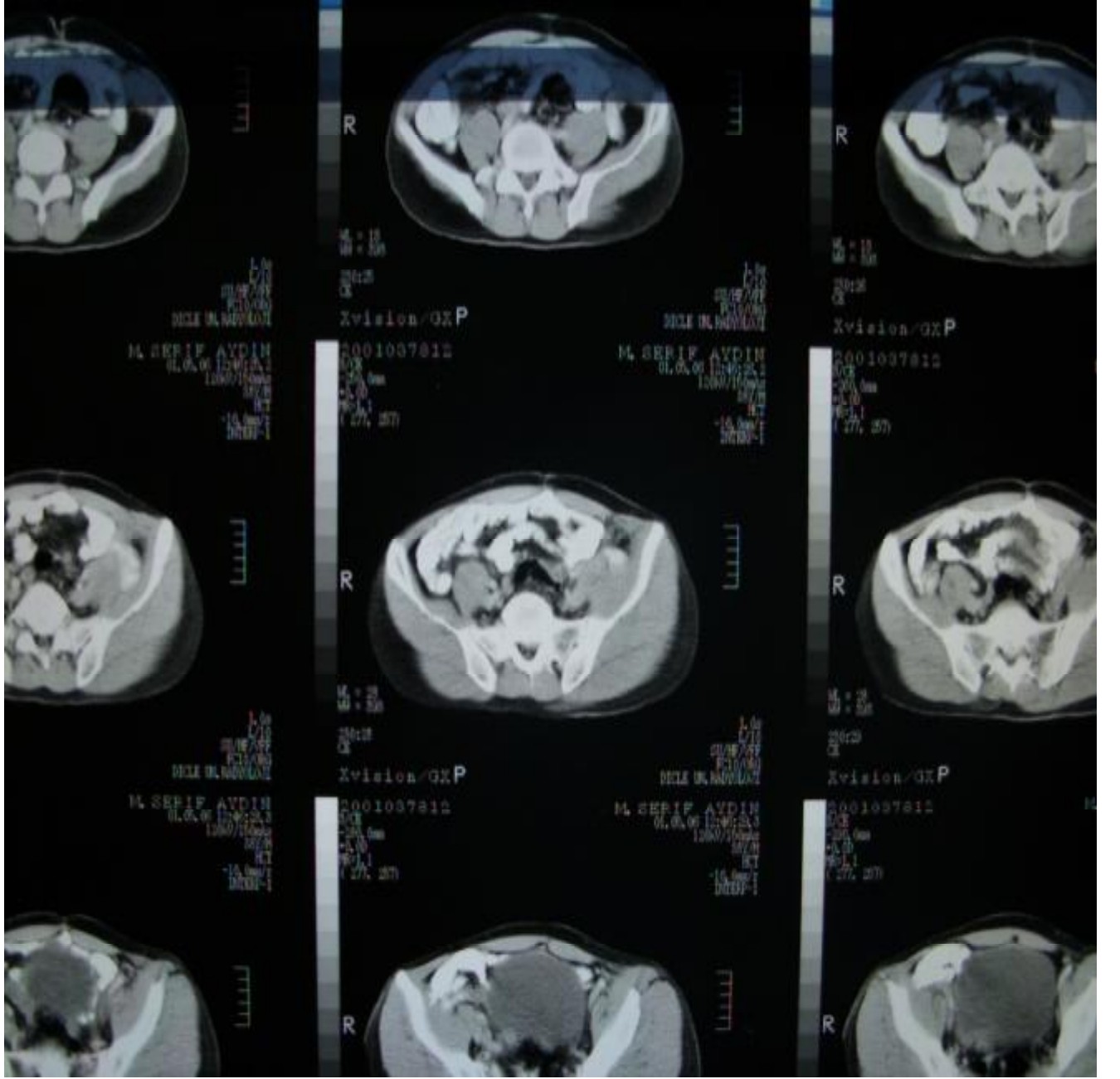
Şekil 7: Olgu 5'in radioimmünsintigrafik görünümü.68 yaşında bayan hastada son zamanlarda dışkılama değişikliği ve rektal kanama şikayetleri varmış.Rutin tetkiklerinden serum CEA düzeyi 11.78 ng/ml olup batin –pelvik BT görüntülenmesinde karaciğer sol lob lateral segmentte 14mm. ve sağ lob posterior segmentte 13x7mm boyutlu hipodens kitle ,paraaortik ve mezenterik lenfeadenopati ,rektumda düzensiz duvar kalınlaşması saptandı (Şekil 8) . Yapılan radioimmünsintigrafisinde ise sol kolon ve rektosigmoid bileşkede aktivite tutulumu,paraaortik ve mezenterik lenfadenopati ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu izlendi.BT 'de izlenen karaciğer lezyonları planar imajlarda saptanmadı.Hastanın postoperatif histopatolojisi kolorektal adenokanser olarak geldi.



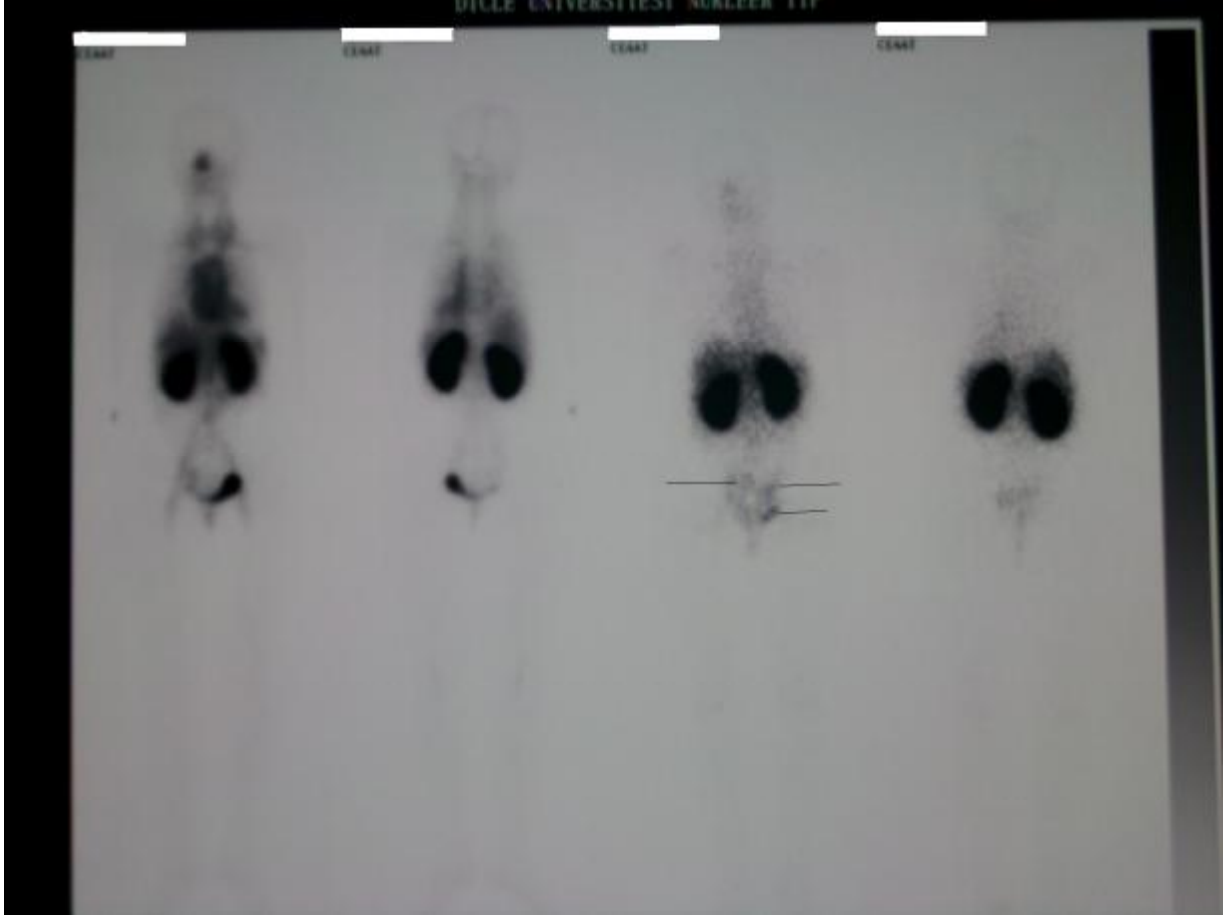
Şekil 8: Şekil 7’de radioimmünsintigrafisi izlenen olgunun batın-pelvik BT görüntüsü.Paraaortik ve mezenterik lenfeadenopati ,rektumda düzensiz duvar kalınlaşması saptanmıştır.



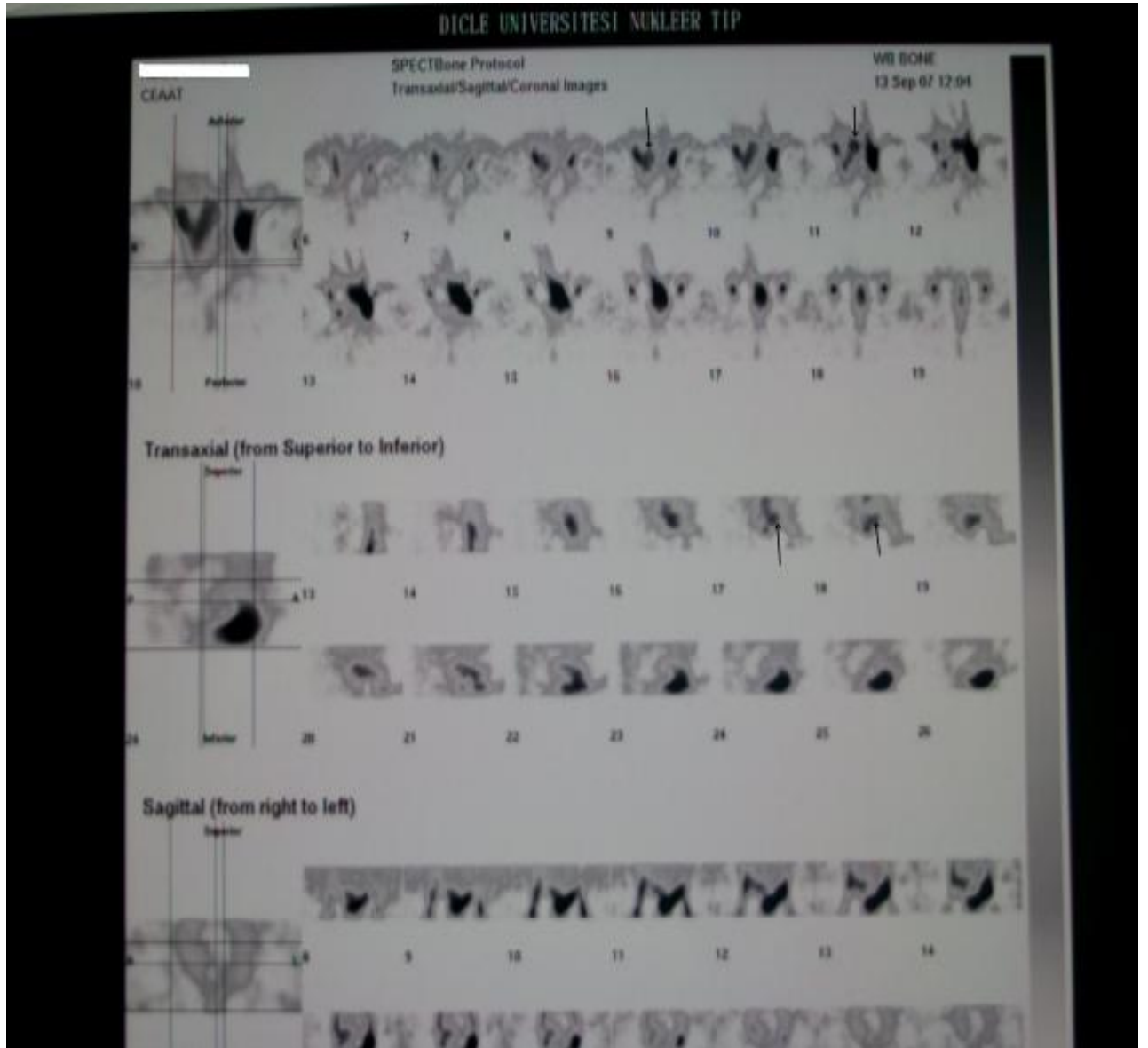
Şekil 9: 38 yaşında erkek hasta daha önce 2 kez kolondan opere olan hastanın radioimmüno sintigrafik görünümü. Yapılan takiplerinde batın-pelvik BT görüntülemesinde batın sol alt kadranda 2x4 cm peritoneal kitle lezyonu saptanmış (Şekil 10) olup serum CEA düzeyi 11.65 ng/ml olarak ölçülmüş. ^{99m}Tc anti-CEA immüno sintigrafisinde batın sol alt kadranda odaksal tarzda aktivite tutulumu ve mezenterik bölgede lenfadenopati ile uyumlu olabilecek aktivite tutulumu saptandı. Kitleden alınan biopsi histopatolojisi adenokanser olarak geldi.



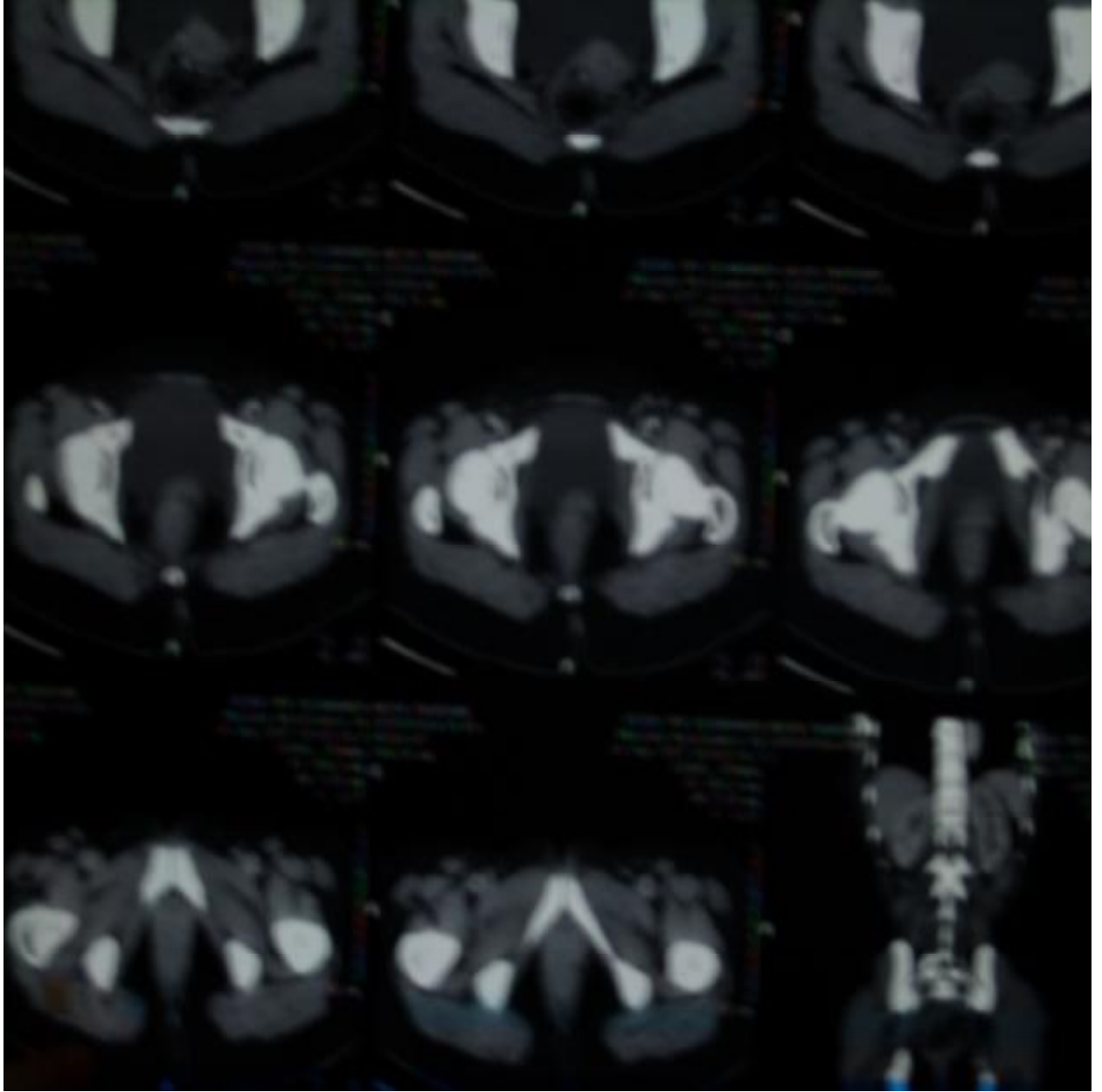
Şekil 10: Şekil 9’da izlenen olgunun batın –pelvik BT’sinde sol alt kadranda iliak kanat komşuluğunda ,komşu barsak ansları ile arasındaki yağı oblitere eden 2x4 cm. boyutlarında düzensiz sınırlı hipodens kitle lezyonu (peritoneal kitle?) görülmektedir.



Şekil 11: 47 yaşında bayan hasta 2 yıl önce kolondan opere olup kolon adenokanser tanısı almış. Hastanın şikayetlerinin tekrarlaması üzerine yapılan rektosigmoidoskopide sigmoid kolonda düzensiz duvar kalınlaşması saptanmış. Batın-pelvik BT'si normal sınırlarda (Şekil 13) olup serum CEA düzeyi 1.85ng/ml olarak tespit edilmiş. Yapılan radioimmünoyordigrafisinde r.sigmoid bölgede aktivite tutulumu mevcuttur. Postoperatif histopatolojisi nüks adenokanser olarak geldi. Şekil 12'de hastanın pelvik bölgeden yapılan SPECT görüntülemesi izlenmektedir.



Şekil 12: Şekil 11’de planar görüntüsü izlenen olgunun SPECT koronal ve transaxial kesitlerde rektosigmoid bölgedeki lezyonlar ok ile gösterilmiştir.



Şekil 13: Şekil 11 ve şekil 12’de planar ve SPECT radioimmünsintigrafisi pozitif olarak izlenen ancak batın-pelvik BT’si normal sınırlarda saptanan olgunun BT görünümü.

TARTIŞMA

Kolorektal malignansiler tüm kanserler arasında sıklık sırasına göre dördüncü, kanser mortalitesi açısından ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (37). Yaşa bağlı olarak kadınlarda insidans ve mortalite oranı sırasıyla 100.000'de 37.5 ve 14.1 iken, erkeklerde bu oranlar daha yüksek olup sırasıyla 100.000'de 52.2 ve 20.5 olarak saptanmıştır (37). Endüstriyel toplumlarda kolorektal kanser oranında belirgin bir artış saptanmıştır. Çeşitli tarama metodları (gaitada gizli kan, sigmoidoskopi, baryumlu kolon grafisi ve kolonoskopi) ile erken teşhis edilme oranı artmış, insidansında son 15 yılda %7 oranında azalma görülmüştür (37).

Serum CEA(karsinoembriyonik antijen) düzeyi kolorektal kanserli hastaların değerlendirilmesinde önemlidir. Bir glikoprotein olan bu antijen embriyonik ve fetal doku ile kolorektal kanserlerde bulunur, normal erişkin mukozasında bulunmaz. Akciğer, meme ve pankreas kanserleri, kronik sigara içicilerinde, siroz, pankreatit, böbrek yetmezliği ve inflamatuvar barsak hastalıklarında da yükselebildiğinden non-spesifik bir belirteçtir(10).

Poschyachinda ve arkadaşları klinik takiplerinde radioimmünsintigrafik çalışmalarda yüksek serum CEA seviyelerinin yardımcı olduğunu ifade etmişlerdir(38). Baulieu ve arkadaşları serum CEA düzeyleri ile karaciğer metastazları arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir(7). Aynı şekilde Moffat ve arkadaşları da radioimmünsintigrafide izlenen patolojik aktivite tutulumları ile serum CEA düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir(39). Biz de çalışmamızda serum CEA düzeyleri ile RIS'de tespit edilen patolojik aktivite tutulumları arasında anlamlı fark bulamadık ($p > 0,05$).

Kolorektal kanserlerin tanısında ,lokalizasyon ve evrelemesinde baryumlu enema, flüoroskopi, kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi, USG ve anjiyografi kullanılmaktadır. Bunlar arasında ,endoskopi ve bilgisayarlı görüntüleme yöntemleri preoperatif tanı çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır. BT oldukça yaygın bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen postoperatif ve/ veya radyoterapi sonrası oluşan inflamasyon veya skar dokusunu nüks ya da metastatik tümörlü odaklardan net olarak ayırtedemediği için sensitivitesi düşüktür(40). Primer kolorektal kanserli hastalarda tümörlü odakların ayırtedilememesi uygun olmayan tedavinin seçimine kadar gidebilir. Lenf nodundaki tümör odaklarının , abdominal ve /veya retroperitoneal alandaki diğer yumuşak dokulardaki tümör odaklarının tespiti rutin de kullanılan konvansiyonel yöntemlerle sıklıkla gözden kaçabilir(40,41).

Husband ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ; BT gibi radyolojik metodların tümör dokusunu inflamasyon ya da skar dokusundan ayırımını yapmada sıklıkla yetersiz kaldığını tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada sensitivite oranlarını BT için %69 iken radioimmünsintigrafi(RIS) için %89 olarak bulmuşlardır(20). RIS non-invaziv bir metod olup bölgesel olarak tümörün lokalize olduğu odağı ve metastaz açısından tüm vücudu tarayabilme özelliğine sahiptir. Diğer yandan, RIS ile elde edilen yüksek spesifite değerleri MR ile kıyaslandığında benign ve malign lezyonları ayırmada RIS ile yapılan çalışmalar daha başarılı bulunmuştur(20). Ancak RIS ve diğer konvansiyonel yöntemlerin birlikte kullanılmasının sensitivite ve doğruluk oranını artırabileceğini göstermişlerdir(20).

Son yıllarda CEA'ya karşı elde edilen işaretli antikor kullanılarak yapılan immünsintigrafi yeni bir tanı metodu olarak dikkat çekmektedir(24). 1981 yılında Mach ve arkadaşları kolon kanserinin görüntülenmesi için birçok klinik olguda CEA monoklonal antikorunu kullanmışlardır(24,42). ^{99m}Tc Arcitumomab(CEA-scan) ile yapılan immünsintigrafinin bölgesel ve pelvik rekürrenslerin ayrımı , lenf nodu metastazlarının ve peritonda küçük çaplı hastalığa sahip olan olgularda yardımcı olabileceği bulunmuştur(21).

Lechner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bölgesel lenf nodu ve presakral tümörün ayırımında ; ^{99m}Tc arcitumomab(CEA-scan) ile yapılan RIS, BT gibi konvansiyonel yöntemlerden daha başarılı bulunmuştur..BT' nin lenf nodunu gösterme sensitivitesi %42.9 iken ^{99m}Tc arcitumomab ile yapılan RIS için bu değeri %71.4 olarak bulmuşlardır(3). Presakral alandaki rekürrenslerin %89'u ^{99m}Tc arcitumomab RIS ile, %33'ü ise BT ile doğru bir şekilde tespit edilmiştir. BT presakral alanda skar dokusu ve rekürren kanser arasındaki farkı göstermede yetersiz kalmaktadır(3).

Barsak duvarı veya lenf nodları gibi büyüme göstermeyen normal anatomik yapılarıdaki 5-10 mm. den küçük tümör odakları da BT ile görüntülemeye tespit edilemeyebilir. Stomper ve arkadaşlarının çalışmasında ; pelvik bölgedeki rekürrenslerin tespitinde , RIS'in sensitivitesi %79, spesifitesi % 84; RIS ve BT'nin kombine kullanımında sensitivite %83, spesifite %81 iken sadece BT görüntülemenin sensitivitesi %66 ve spesifitesi %97 olarak bulunmuştur. Dolayısıyla tek başına BT görüntüleme ile diğer çalışmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ; tümör boyutu ve RIS'in hassasiyeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir(9). Sonuçta ; ^{99m}Tc IMMU-4 RIS pelvisteki kolorektal kanser rekürrenslerinin tespiti için pelvik BT'nin sensitivite veya spesifitesinin artmasına katkı sağlamamaktadır. Ancak RIS'in, BT görüntülemenin yetersiz kaldığı postoperatif ya da radyoterapiye sekonder gelişen doku değişikliklerinin tümörlü dokudan ayırımını yapmada yararlı olacağını göstermişlerdir(9).

Primer tümörün rezeksiyonundan sonraki ilk 2 yıl içinde meydana gelen rekürrenslerin %60'ı karaciğerde ,%40'ı önceki operasyon bölgesinde ve çevre lenf nodlarındadır(21). Baulieu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi öncesi hastalarda rekürren kolorektal kanserlerin tespitinde CEA-scan ile yapılmış RIS ve helikal (spiralli) BT görüntülerini değerlendirmişlerdir. Radioimmüno sintigrafinin karaciğer metastazlarının tanısında düşük değere sahip olduğunu, spiral BT'nin karaciğer metastazlarını tespit etmede daha başarılı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Spiralli BT'nin karaciğer lezyonlarını tespit etmedeki sensitivitesi %100, spesifitesi %90 iken RIS'in sensitivitesi %53, spesifitesi %100'dür(7). Bununla birlikte, karaciğer dışı abdominal rekürrenslerin tespitinde RIS'in sensitivitesini %100, spesifitesini %82 saptarlarken BT için sensitiviteyi %33, spesifiteyi %82 olarak bulmuşlardır(7). Sonuç olarak, teknesyum işaretli anti-CEA antikor fragmanları ile yapılan RIS'in kolorektal kanserin karaciğer dışı rekürrenslerini tespit etmede spiralli BT'den oldukça sensitif olduğunu diğer taraftan ise; spiralli BT'nin de karaciğer metastazlarının tespitinde RIS'den daha yararlı olduğunu göstermişlerdir(7). Bizim çalışmamızda da abdomino-pelvik bölgedeki primer ve rekürren kolorektal kanserlerin tespitinde RIS'in sensitivitesi %93.75, spesifitesi %100, doğruluk oranı %94.4; BT 'nin sensitivitesi %87.5, spesifitesi %50, doğruluk oranı %88.8 olarak tespit edildi.

^{99m}Tc radionüklidi ile işaretli monoklonal antikorların fizyolojik birikim yerleri olan kalp, akciğer, karaciğer, dalak ve böbrek tutulumunun fazla olması nedeniyle karaciğerdeki lezyonların görüntülenmesinde kullanımı kısıtlıdır(7 ,43). Fuster ve arkadaşları anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisinin karaciğer metastazlarının tespitindeki sensitivitesini %27 olarak bulmuşlardır(1). Bu durum ; ^{99m}Tc işaretli monoklonal antikorların kalp ve akciğerde fizyolojik birikiminin fazla olması nedeniyle akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde kullanımını kısıtlamaktadır(1).

Kolorektal kanserlerin lokal rekürrenslerinin tespitinde RIS ve PET görüntülemenin her ikisi de kullanılabilir. Ancak karaciğer, akciğer ve kemik gibi uzak metastazların gösterilmesinde FDG-PET, RIS'e göre daha net bilgi vermektedir. Karaciğer ve akciğer metastazlarının tespitinde F-18 FDG-PET görüntülemenin diğer konvansiyonel yöntemlerden (BT, MRI gibi) daha başarılı olduğu tespit edilmiştir(1,4). Ogunbiyi ve arkadaşları ; F-18 FDG-PET 'in karaciğer metastazlarını tespit etmesinde sensitiviteyi %95-100 olarak tespit etmişlerdir. BT için ise sensitiviteyi %74 , spesifiteyi %85 olarak bulmuşlardır(4,44).

Bazı araştırmacılar, intakt monoklonal antikorların ^{99m}Tc ile işaretlenerek kullanılmasının karaciğer metastazların tespitinde sensitivitenin artmasına neden olabileceğini öngörmüşlerdir(1,45). Ayrıca ^{99m}Tc BW431/26 monoklonal antikoru kullanılarak yapılan bir

çalışmada abdominopelvik bölgedeki şüpheli lezyonlarda SPECT görüntüleme tekniğinin planar görüntülemeye üstün olduğunu göstermişlerdir(38,46).

Monoklonal antikorlarla yapılan radioimmüno sintigrafi ve radioimmünoterapideki başlıca sorun HAMA oluşum riskidir. İntakt monoklonal antikorlarla yapılan görüntülemede anlamlı bir HAMA cevabının oluşması kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, Fab' gibi antikor fragmanları ile yapılan çalışmalarda üçüncü enjeksiyondan sonra dahi HAMA oluşumuna bağlı ateş, üşüme-titrete, kaşıntılı deri döküntüleri ve nadir de olsa anafilaktik şok gelişimi tespit edilmemiştir(47). Böylece arcitumomab(IMMU-4) gibi antikor fragmanları HAMA oluşum riski %1'den düşük olduğu için kolorektal kanserli hastaların tanı ve tedavisinde güvenle kullanılabilir(47).

Biz çalışmamızda kolay elde edilebilir ve ucuz olması nedeniyle ^{99m}Tc işaretli anti-CEA (IMMU-4; arcitumomab) monoklonal antikorunu tercih ettik. Fragman(Fab') monoklonal antikor olduğundan dolayı uyguladığımız hastalarda herhangi bir allerjik reaksiyonla karşılaşmadık. Fragman antikorlar intakt antikora göre daha hızlı kandan temizlendiği için ve ^{99m}Tc 'in fiziksel özellikleri de göz önüne alındığında ilk 24 saat içinde alınan görüntülerin kalitesinin daha iyi olduğunu gördük. Teknesyum işaretli anti-CEA antikor fragmanları ile yapılan RIS 'in primer, rekürren ve uzak metastazları(özellikle kemik) olan kolorektal kanserlerin tespitinde ve de tüm vücut tarama imkanı sağladığı için BT'den daha duyarlı olduğunu ; bununla birlikte BT'nin de karaciğer metastazlarının tespitinde RIS'den daha yararlı olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak; RIS'in nükleer tıp departmanlarında kolaylıkla uygulanabileceğini ; primer, rekürren ve uzak metastazı (özellikle kemik) olan kolorektal kanserli olguların tanı, tedaviye yanıt ve takibinde RIS'in sensitivite, spesifite ve doğruluk oranını yüksek olarak bulduk. Ancak RIS'in BT ile kombine kullanıldığında özellikle metastatik karaciğer lezyonlarının tespitinde daha başarılı sonuçlar alınabileceği kanıtlanmıştır.

ÖZET

Kolorektal malignansiler tüm kanserler arasında sıklık sırasına göre dördüncü, kanser mortalitesi açısından ise akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Günümüzde kolorektal kanserlerin tanı ve takibinde konvansiyonel yöntemlerden en sık kullanılanı bilgisayarlı tomografidir. Ancak rekürren kolorektal kanserli olgularda postoperatif /postradyasyon anatomi değiştiğinden dolayı skar ile rekürrens ya da metastazın ayrımının BT bulgularıyla yorumlanması güçlük oluşturmaktadır.Bu çalışmada primer ve/veya kolorektal kanserli hastalarda ^{99m}Tc anti-CEA (IMMU-4) monoklonal antikor sintigrafisi ile BT bulgularını karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğine başvuran kolorektal kitleli,kolorektal kanser şüphesi olan ve nüks kolorektal kanserli 10'u erkek, 8'i kadın; yaş aralığı 29-78yıl (ortalama yaş: 50.5+13.93 yıl) olan 18 hasta dahil edildi.Bütün vakaların kesin tanıları cerrahi sonrası histopatolojik olarak doğrulandı.18 hastanın 7 tanesi primer kolorektal kanser,8 tanesi rekürren hastalıklı , geriye kalan 3 hastadan 2'si kemik metastazlı olup 1 tanesi de malign melanomlu idi.Hastaların ortalama serum CEA düzeyleri 42.89+155.2 ng/ml olarak saptandı. Hastaların 5'i Duke's B , 10'u Duke's C ve 2 tanesi Duke's D kolorektal adenokanserliydi. Hastalara farklı günlerde batın-pelvik BT ve GE Millenium marka gama kamera kullanılarak 25 mCi (925 MBq) ^{99m}Tc -IMMU4 anti-CEA antikorı IV yoldan infüzyon şeklinde verilerek radioimmünsintigrafi çekildi.Enjeksiyon sonrası 3. ve 24. saatlerde anterior ve posterior pozisyonda tüm vücut görüntüleme yapıldı.Pelvis ve batında şüpheli aktivite tutulumu olan vakalarda 3.saatte SPECT görüntüleme uygulandı.

RIS'de patolojik aktivite tutulumu saptanmayan bir olgunun postoperatif histopatolojisi malign melanom olarak geldi.Önceden kolorektal kanser tanısı almış 2 olguda rutin kemik sintigrafisi çekiminde femurda artmış osteoblastik aktivite tutulumu saptanması üzerine metastaz olup olmadığının araştırılması için RIS uygulandı.Aynı bölgelerde artmış ^{99m}Tc -IMMU4 anti-CEA antikor tutulumunun izlenmesi üzerine bu bölgeler metastaz lehine yorumlandı.

Rektal kitlesi olan 2 hastaya yapılan monoklonal antikor sintigrafisinde rektosigmoid bölgede ve rektumda patolojik olarak yorumlanabilecek aktivite tutulumu saptanmasına karşın batın-pelvik BT'leri normal sınırlardaydı. Abdomino-pelvik bölgedeki primer ve rekürren kolorektal kanserlerin tespitinde RIS'in sensitivitesi %93.75,spesifitesi %100,doğruluk oranı

%94.4, BT 'nin sensitivitesi %87.5, spesifitesi %50, doğruluk oranı %88.8 olarak tespit edildi.

Kemik metastazı olan kolon ve primer rektal kanserli iki hastada batin-pelvik BT'lerinde karaciğerde yaklaşık 1.5cm civarında hipodens lezyonlar saptandı. Ancak ^{99m}Tc anti-CEA monoklonal antikor sintigrafisinde böbrek , karaciğer ve dalakta fizyolojik aktivite tutulumunun fazla olması nedeniyle BT'de tariflenen karaciğer lezyonları değerlendirilemedi. Hastalar karaciğer biopsilerini kabul etmediğinden dolayı lezyonların histopatolojik olarak malign/benign ayrımı yapılamadı. 17 hastanın 15'nin radioimmünsintigrafi ile postoperatif histopatoloji sonuçları uyumlu olarak bulundu. Hastaların serum CEA düzeyleri ile işaretli antikor sintigrafisinde tespit edilen patolojik aktivite tutulumları arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p >0,05).

Sonuç olarak; teknesyum işaretli anti-CEA antikor fragmanları ile yapılan RIS 'in primer, rekürren ve uzak metastazları (özellikle kemik) olan kolorektal kanserlerin tespitinde ve de tüm vücut tarama imkanı sağladığı için BT'den daha duyarlı olduğunu ; bununla birlikte BT'nin de karaciğer metastazlarının tespitinde RIS'den daha yararlı olduğu kanaatine vardık.

SUMMARY

Colorectal malignancies rank fourth in frequency among all cancers and second in mortality following lung cancers.

Nowadays, of the conventional methods, CT is the most commonly used for the diagnosis and follow-up of colorectal cancers. However, in cases with recurrent colorectal cancers, the interpretation to differentiate between scar and recurrence or metastasis through CT findings poses significant challenges since post-operative/ post-radiation anatomy alters. In this study, we aimed to compare CT findings by Tc99m anti-CEA (IMMU-4) monoclonal antibody scintigraphy in patients with primary or colorectal cancers.

A total of 18 patients (10 male and 8 female; mean age: 50.57 ± 13.93) with colorectal mass, suspected of colorectal cancer and with recurrent colorectal cancer, who applied to General Surgery Clinic of Medical Faculty, Dicle University, were included into the study. The definitive diagnosis of all cases were confirmed histopathologically. Of 18 cases, 7 were with colorectal cancer and 8 were with recurrent disease; of the remaining 3 cases, 2 were with bone metastasis and 1 was malignant melanoma. The average serum CEA levels of the patients were determined to be 42.89 ± 155.2 ng/ml.

Of the cases, 5 were with Duke's B, 10 with Duke's C and 2 with Duke's D. On separate days, patients' abdominopelvic CT and radioimmunoscyntigraphy were taken by GE Millennium gamma camera through intravenous infusion of 25 mCi (925 MBq) Tc 99m IMMU-4 (anti-CEA) antibody. Following injection, the whole body imaging was performed at hours 3 and 24 in anterior and posterior positions. In patients with suspected activity involvement in pelvis and abdomen, SPECT imaging was achieved at the 3th hour.

Post-operative histopathology of a case, in whose RIS no pathologic activity was noted, came as malignant melanoma. In 2 cases, who had earlier been diagnosed to have colorectal cancer, upon the detection of increased osteoblastic activity involvement in femur during routine bone scintigraphy, RIS was performed to find out whether there was metastasis or not. Upon the observation of increased Tc 99m IMMU-4 (anti-CEA) antibody involvement in the same sites, these sites were interpreted as metastasis. Though any activity involvement that might be evaluated pathologically in rectosigmoid region and rectum in monoclonal antibody scintigraphy performed in 2 cases with rectal mass, abdominopelvic CT was observed to be within the normal limits. In the diagnosis of primary and recurrent colorectal cancers in abdominopelvic region, sensitivity of RIS was determined as 93.75%.

specificity as 100% and accuracy rate as 94.4%, while sensitivity of CT was found as 87.5%, specificity as 50% and accuracy rate as 88.8%.

In abdominopelvic CT of two patients with colon and primary rectal cancer together with bone metastasis, 1.5cm. hypodense lesions were observed in the liver. However, in Tc 99m anti-CEA monoclonal antibody scintigraphy, liver lesions defined in CT could not be evaluated due to increased physiological activity involvement in kidney, liver and spleen. Since the patients did not give consent for the biopsies of liver, of malign/benign differentiation of lesions could not be histopathologically achieved. Of 17 patients, the results of radioimmunoscintigraphy and post-operative histopathology were found to be compatible with each other in 15 patients. No significant difference was found between patients' serum CEA levels and pathologic activity involvements determined in marked antibody scintigraphy ($p > 0.05$).

As a result, we concluded that RIS, performed with technetium-marked anti-CEA antibody fragments, was more sensitive than CT in the diagnosis of primary, recurrent and distant metastases (particularly bone), since it ensures the whole body screening but that CT could be more useful than RIS in the detection of liver metastases.

KAYNAKLAR

- 1- D.Fuster, J. Maurel ,A. Muxí ,X. Setoain, C. Ayuso, F. Martín, M.L. Ortega, S.Fuertes, F.Pons.Is there a role for ^{99m}Tc -anti-CEA monoclonal antibody imaging in the diagnosis of recurrent colorectal carcinoma?QJ Nucl Med 2003;47:109-115
- 2- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon and rectum, in DeVita VT,Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and practice of oncology (ed 5).Philedelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
- 3- Peter Lechner,MD,FACS,Peter Lind ,MD,David M Goldenberg,ScD,MD. Can postoperative surveillance with serial CEA immunoscintigraphy detect resectable rectal cancer recurrence and potentially improve tumor-free survival?J Am Coll Surg 2000;191:511-518
- 4 - Willkomm P,Bender H,Bangard M,Decker P,Grünwald F,Biersack HJ. FDg PET and immunoscintigraphy with ^{99m}Tc -labeled antibody fragments for detection of the recurrence of colorectal carcinoma.J Nucl Med 2000;41 :1657-1663
- 5- Boykin KN, et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. Am Surg; 65: 1183-1185, 1999
- 6-R.Sırsıro,D.A.Podoloff,Y.Z.Patt,S.A.Curley ,L.P.Kası ,V.A.Bhadkamkar , E.E .Kım , J.L. Murray,R.Smith and T.P.Hayne. $^{99}\text{Tc}^m$ -IMMU4 imaging in recurrent colorectal cancer:Efficacy and impact on surgical management.Nuclear Medicine Communications,1996,17,568-576
- 7- F.Baulieu, P.Bourlier, B.Scotto,C.Mor, V.Eder, L.Pıcon,L De Calan,E. Dorval, J.M. Pottier and J.L.Baulieu.The value of immunoscintigraphy in the detection of recurrent colorectal cancer. Nuclear Medicine Communications,2001,22,1295-1304
- 8- T H Saunders,H K Mendes Riberio abd F V Gleeson. New techniques for imaging colorectal cancer:the use of MRI,PET and radioimmünoscintigraphy for primary staging and follow-up. British Medical Bulletin 2002;64:81-99

- 9- Paul C.Stomper,MD,David J.D'Souza,BA ,Suraj P.Bakshi,MD,Miguel Rodriguez-Bigas,MD,PatriciaA.Burke,RN,BSN,Nicholas J.Petrelli, MD. Detection of pelvic recurrence of colorectal carcinoma:Prospective ,blinded comparison of Tc 99m-IMMU-4 monoclonal antibody scanning and CT.Radiology 1995;197:688-692
- 10- Principles of Surgery Schwartz.Colon,rectum and anus.Page 1289-1389
- 11- Basics of pathology Robins.
- 12- Kim EL, Lance P. Colorectal polyps and their relationship to cancer. Gastroenteology Clinics of NorthAmerica,1996;25:1-9.)
- 13-Boland CR. Malignant tumors of the colon. In Yamada T, Alpers DH, Chung O et al (Eds). Textbook of gastroenterology. Vol 2. JB Lipincott Co. Philadelphia, 1999 p.1786-1804.
- 14- Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. Surg Clin N Am 2002; 82:943-957.
- 15- Spiessl B,Beahrs OH,Hermanek P et al.UICC TNM Atlas,3 rd edn.New York,Springer,1992
- 16- Winawer SJ, Schaottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. J Natl Cancer Inst 1991; 83:243-53.
- 17- Özdal A, Karahasanoğlu T. Kolon kanserinde klinik. In: Alemdaroğlu K, ed. Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları. İstanbul: 2003;413-25
- 18-Kaneko K, Hosakawa K. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. Jpn J Clin Oncol 1996; 26:30-35
- 19-Gazelle GS, Gaa J, Saini S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. J Comput Assist Tomogr 1995; 19:87-91.
- 20 - G.L.Buraggi, M.Gasparini and E.Seregni. Immunoscintigraphy of colorectal carcinoma with an anti-CEA monoclonal antibody:a critical review. Nucl Med Biol.Vol. 18, No.1,pp.45-50,1991

- 21 - Deborah A.Erb and Hani A.Nabi. Clinical and Technical considerations for imaging colorectal cancers with technetium -99m-labeled antiCEA Fab' fragment.Journal of nuclear medicine technology;Mar 2000;28,1;Health& Medical Complete pg.12
- 22- Goldenberg DM,DeLand F,Kim E, et al. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning.N Eng J Med.1978 ;298:1384-1386
- 23- Nabi HA. Radiolabeled antibodies in clinical nuclear medicine:a technology coming of age.In: LM Freeman, ed Nuclear medicine Annual.New York,NY:Raven Pres Ltd;1993:1-27
- 24- Sei-ichi Takenoshita,,Tatsuo Hashizume,Takayuki Asao,Jun-ichi Nakamura, Ryoji Katoh,Noboru Oriuchi,Hidenori Ootake,Tomio Inoue,Naoyuki Watanabe,Keigo Endo and Yukio Nagamachi.Immunoscintigraphy using ^{99m}Tc -labeled anti-CEA monoclonal antibody for patients with colorectal cancer.Anticancer research 15:471-476(1995)
- 25- Zuckier LS.Monoclonal antibodies in oncology.In : Aktolun C, Tauxe Wn,eds.Nuclear oncology.1999:359-369
- 26- Diagnostic of nuclear medicine Sandler Chapter 46:Clinical applications of monoclonal antibody imaging
- 27- Nuclear Medicine Robert E.Henkin Chapter 43:Human antimurine antibodies.
- 28- Kohler G,Milstein C.Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined spercifity.Nature.1975;256:495-497
- 29-A.Bischof Delolaye and B.Delolaye.Tumor imaging with monoclonal antibodies.Seminaris in nuclear medicine,vol XXV,No 2 (April),1995:pp 144-164
- 30- Krizan Z,Murray JL,Hersh EM,et al: Increased labeling of human melanoma clls in vitro using combinations of monoclonal antibodies recognizing separate cell surface antigenic determinants. Cancer Res 45:4904-4909,1985

31- Schwarz A,Steinstrasser A: A novel approach to Tc-99m-labeled monoclonal antibodies. J Nucl Med 28:721,1978(abstr)

32 - Zuckier LS,Roriguez LD,Scharff MD. Immunologic and pharmacologic concepts of monoclonal antibodies.Semin Nucl Med 1989;19:166-186

33- P.J.Lunniss,S.Skinner,K.E.Britton,M.Granowska,G.Morris and J.M.A. Northover.Effect of radioimmunoscintigraphy on the management of recurrent colorectal cancer.British Journal of Surgery 1999,86,244-249

34 - Yehuda Z.Patt,MD.,Donald A.Podoloff,MD., Stephen Curley MD.,Ruth Smith ,R.N.,Vijaya A.Badkhamkar,MS.,M.Sc,Lamk M. Lamki,MD., M.Milburn Jessup,MD. And David C.Hohn,MD. Monoclonal antibody imaging in patients with colorectal cancer and increasing levels of serum carcinoembryonic antigen.Cancer supplement June 15,1993,volume 71,No.12 4293-4297

35- Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography in oncology. Radiol Clin N Am;39: 883-917, 2001.

36- Williams S. <http://www.auntminnie.com/ScottWilliamsMD2/nucmed/PET>

37- Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. Surg Clin N Am 2002; 82:905-941.

38 -Makumkrong Poshyachinda,Tawatchai Chaiwatanarat,Nui Seaesow,Suree Thitathan,Narin Voravud. Value of radioimmunoscintigraphy with technetium-99m labelled anti-CEA monoclonal antibody (BW431/26) in the detection of colorectal cancer.Eur J Nucl Med(1996) 23:624-630

39- Frederick L.Moffat,Jr,Carl M.Pinsky,Luz Hammershaimb,Nicholas J.Petrelli,Yehuda Z.Patt. Clinical utility of external immunoscintigraphy with the IMMU-4 Technetium-99m Fab' antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of the colon and rectum :Results of a pivotal ,phase III trial.Journal of clinical oncology,Vol 14,No 8(August), 1996:pp2295-2305

40-P.Lechner,M.D.,F.A.C.S.,P.Lind,M.D.,G.Binter,M.D.,H.Cesnik,M.D..

Anticarcinoembryonic antigen immunoscintigraphy with a ^{99m}Tc-Fab' fragment (IMMU 4tm

) in primary and recurrent colorectal cancer. Dis colon rectum ,October 1993vol.36 no:10;930-935

41- Haller DG. Monoclonal antibody imaging in the management of patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 1988; 6:1213-1215

42- Mach JP, Buchegger F, Forni M et al. Use of radiolabeled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. Immunology today 2;239-249, 1981

43- Behr T, Becker W, Hannappel E, Goldenberg DM, Wolf F. Targeting of liver metastases of colorectal cancer with IgG, F(ab')₂ and Fab' anti-carcinoembryonic antigen antibodies labeled with ^{99m}Tc: the role of metabolism and kinetics. Cancer Res 1995;55(suppl.):5777-5785

44- Ogunbiyi OA, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. Ann Surg Oncol. 1997;4:613-620

45- Behr TM, Becker WS, Bair HJ, Klein MW, Stuhler CM, Cidlinksy KP et al. Comparison of complete versus fragmented technetium-99m-labelled anti-CEA monoclonal antibodies for immunoscintigraphy in colorectal cancer. J Nucl Med 1995;36:430-441

46- M. Granowska, K.E. Britton, S.J. Mather, G. Morris, D. Ellison, S. Soobramoney, I.C. Talbot. Radioimmunosintigraphy with technetium -99m labeled monoclonal antibody ,1A3 ,in colorectal cancer. Eur J of Nucl med (1993) 20:690-698

47- William A. Wegener, Nicholas Petrelli, Aldo Serfini and David M. Goldenberg. Safety and efficacy of arcitumomab imaging in colorectal cancer after repeated administration. J Nucl Med 2000;41:1016-1020