



Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Rabdomiyosarkomun Tanı ve Takibinde
 ^{111}In - Antimyosin F(ab) İmmünsintigrafisi
Kullanımı



Dr. L. Özlem KAPUCU
Uzmanlık Tezi
1993



**Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı**

**Rabdomiyosarkomun Tanı ve Takibinde
¹¹¹In - Antimyosin F(ab) İmmünsintigrafisi
Kullanımı**

**Dr. L. Özlem KAPUCU
Uzmanlık Tezi
1993**

İÇİNDEKİLER

1) Giriş ve Amaç	3
2) Genel Bilgiler	5
3) Materyal ve Method	25
4) Bulgular	29
5) Tartışma	39
6) Sonuç ve Yorum	43
7) Özet	45
8) Kaynaklar	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Rabdomiyosarkom (RMS), primitif mezankimal dokudan köken alan ve normal çizgili kası taklit eden bir tümördür. Çocukluk çağında en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan RMS, tüm pediatrik tümörlerin 8-10%'unu oluşturur. Diğer bütün yumuşak doku sarkomları gibi lokal yapılara infiltre olabilen, hem lenfatik hemde kan yoluyla uzak metastaz yapabilen RMS, tanı konulmadan önce büyük boyutlara erişebilir. Lenf nodu metastazları sıktır. Hematojen metastazlarını akciğerlere, beyine, kemiğe ve kemik iliğine yapar.

Cerrahi tekniklerin, kemoterapi ve radyoterapinin kullanımındaki ilerlemeler, yaşam süresinde etkileyici bir artışa neden olmuştur. Uzamış yaşam süresi ile birlikte rekürrens ve metastazların erken tespiti için noninvazif görüntüleme metodlarının varlığı çok önem kazanmıştır.

Kemik sintigrafisi rabdomiyosarkomun iskelet metastazlarını belirlemekte yararlı bir methodtur. ^{67}Ga -sitrat, ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI gibi bazı ajanlar yumuşak doku sarkomlarının görüntülenmesinde kullanılabilir. Fakat bu radyofarmasötiklerin hiçbiri RMS için spesifik değildir.

Radyoimmüneteksiyon tümör dokusunun görüntülen-

mesine yeni bir boyut getirmiştir. Radyoaktif maddelerle işaretlenmiş antikörler hastalık bölgelerinin tayininde yeni bir görüntüleme olanağı sağlamaktadır. İndium-111 ile işaretli monoklonal antikör veya fragmanları ilk defa miyokardın görüntülenmesinde kullanılmıştır. Ayrıca rabdomiyolizisi de görüntülediği yayınlanmıştır.

Radyoaktif maddelerle işaretli antimyosin monoklonal antikörleri myosin ihtiva eden tümörlerin sintigrafik olarak saptanmasında spesifik bir araç olabilir. Antikörün tümör hücresi membranında olduğu farz edilen hasardan yararlanarak hücre membranını geçtiği ve intrasellüler myosine veya açığa çıkmış myosine bağlandığı düşünülmektedir. Leyomiyosarkom ve çeşitli yumuşak doku sarkomlarında bu tekniğin kullanımı ile ilgili ön yayınlar bulunmaktadır.

Radyoimmüneteksiyonun diğer kanser saptama metodlarıyla elde edilen bilgilere ne gibi ilave katkılar yapabileceğini belirlemek için bu yöntemin sensitivite ve spesifitesini bilmek gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı rabdomiyosarkomlu çocuklarda kullanılan antimyosin sintigrafisinin sensitivite ve spesifitesini araştırmak, hastalığın tanısı ve izlemindeki yararını ortaya çıkarmaktır.

GENEL BİLGİLER

Sarkom primitif mezenkimal hücrelerden köken alan malign ve solid bir tümördür. Rabdomiyosarkom terimi normal çizgili kası taklit eden mezenkimal dokudan köken almış bir tümörü ifade eder. Fibröz doku, kas, kartilaj ve kemik gibi dokuların embriyonel kökeni olan primitif mezenkimal hücreler vücudun her yerine dağılmışlardır. Rabdomyosarkom çizgili kas içermeyen mesane gibi organlarda da görülebilir (1).

Rabdomiyosarkom tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiden yararlanır. Cerrahi tedavi hastalığın olduğu bölgelere göre farklılıklar gösterir. RMS radyoterapiye ve kemoterapiye orta derecede duyarlıdır. Bu üç modalitenin kullanımındaki ilerleme sağkalım oranında artışa ve tedavinin istenmeyen geç sekellerinde azalmalara neden olmuştur(1).

Bütün yumuşak doku sarkomları köken aldıkları bölgeye ve uzak vücut alanlarına yayılabilirler. RMS'un bütün formları lokal yapılara infiltre olabilir ve hem lenfatik hemde hematojen olarak yayılır (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Çocukluk çağında akut lösemi, santral sinir sistemi tümörleri, lenfoma, nöroblastoma ve Wilm's tümöründen sonra en sık görülen kanser tipi olan yumuşak doku sarkomlarının; 10 yaşın altında 72% sini, 10 yaşın üstünde 57% sini RMS oluşturur. RMS'un görülme sıklığı, 2-6 yaşlar arası ve 18 yaş civarında pik yapar (2).

RMS insidansında etnik ve coğrafi farklılık olmadığı, ancak erkeklerde daha sık rastlandığı bilinmektedir (1).

Hastalığın lokalilasyonu ve histolojik yapısı ile hastanın yaşı arasında bir ilişki mevcuttur. Mesane ve vajina sarkomları primer olarak infantlarda görülür ve genellikle solid embriyonel veya botryoid tiptedir. Gövde ve ekstremitelerde sarkomları ise daha yaşlı kişilerde ve sıklıkla alveolar veya undifferansiye tiptedir. Baş ve boyun tümörleri çocukluk çağında oluşmaktadır ve ilk 8 yaşka daha sıktır (1).

GENETİK VE BİYOLOJİ

Çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının etyolojisinde genetik faktörlerin, bazı kromozomal bozuklukları rolü olduğu düşünülmektedir (1).

PATOLOJİ

Bazı vakalarda RMS tanısını doğrulamak oldukça zor olabilir. RMS çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomu olmasına rağmen, tüm yumuşak doku tümörlerinin ancak %50'sini oluşturmaktadır. Ayırıcı tanı ekstraözümlü Ewing sarkomu, yumuşak dokunun primitif nöroektodermal tümörleri, sinovial hücre sarkomu, fibrosarkom, alveolar tip yumuşak doku sarkomu ve hemanjioperiostoma gibi primitif tümörleri içerir. Vakaların büyük çoğunluğuna doğru tanı konmasına rağmen özellikle RMS'un az differansiye olduğu durumlarda ayırıcı tanı önemlidir.

Rabdomiyosarkomun tanısında, ışık mikroskopunda, çizgili kası taklit eden enine çizgilenmeler belirleyici özellik olarak kabul edilmektedir. Bu enine çizgilenmeler rutin hematoksilen ve eosin ile boyanmış kesitlerde kolaylıkla görülemez fakat fosfotungstik asit gibi bazı özel boyalarla gösterilebilir. Son 10 yılda kas proteinlerine karşı geliştirilen monoklonal antikörlerle yapılan immünohistokimyasal boyamalar RMS'un teşhisinde daha yaygın ve güvenilir olarak kullanılmaktadır. Bu monokloneller kasa spesifik proteinler olan iskelet kası myosini, myoglobini, kreatin kinazı, iskelet kas aktini, desmin ve Z-band proteinlerine karşı geliştirilmiştir (1). Antikörlerin tek başına güvenilirliğinin az olması ve yalancı pozitif sonuçların varlığı nedeniyle en az iki veya daha fazla tümör belirle-

yicisi kullanılması önerilmektedir. RMS'un patolojik olarak teşhisi immunohistokimyasal olarak tümör dokusunda myosin ve myoglobinin gösterilmesi ile mümkün olur. Rabdomyosarkoma çeşitli cerrahi ve otopsi materyallerinde de gösterildiği gibi her zaman, myosin veya myoglobine karşı geliştirilmiş antimyosin veya antimyoglobin antikoların birisiyle boyanmak zorunda değildir (7). Bu nedenle immünhistokimyasal olarak negatif bir reaksiyon tümörün RMS olmadığını kanıtlamaz (7).

Tümörleri özellikle az differansiye oldukları zaman diğer yumuşak doku sarkomlarından ayırmak zordur. Elektron mikroskobu (EM) bu vakalarda immünhistokimyasal metodların tamamlayıcısıdır. Şüpheli durumlar ve negatif sonuçlar, EM da belirgin sarkomerik differansiyasyon, Z bandı, kalın ve ince filamentler görüldüğünde açıklığa kavuşturabilir.

Bazı durumlarda kemoterapi sonrası tekrar biyopsi almak tanı koydurucu olabilir çünkü tümörler tedavi sonrası belirgin bir sitolojik differansiyasyon eğilimine sahiptirler (1).

Tümörün Sınıflandırılması

RMS teşhisi konduktan sonra hastalığı sınıflandırma problemi gündeme gelmektedir. RMS'lu hastalarda morfo-

lojik tipin sağkalım oranlarına etkisi nedeniyle, prognozu ve tedaviyi belirlemek için histolojik tiplendirme gereklidir (1).

RMS'un sınıflaması oldukça karışıktır. İlk tanımlanan RMS yetişkin (pleomorfik) tiptir. Daha sonra tümörün çocuklarda yetişkinlere oranla daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. Günümüzde ise yetişkinlerde RMS teşhisi terk edilmekte, bütün tiplerine ortak olarak pleomorfik malign fibroz histiyositoma denmektedir(1). Juvenile rabdomyosarkoma ise çocukluk çağı RMS'larının bütün formlarını içine alan, embriyonel ve alveolar formları içeren bir terimdir.

Az differansiye tipler için yukarıda tartışılan diğer başka metodların yardımı gerekmektedir. Botryoid tip RMS hemen daima küçük çocukların tümörüdür ve histolojik olarak embriyonel rabdomyosarkomun bir varyasyonudur. Pleomorfik (yetişkin tipi) RMS çocuklarda nadirdir. Yukarıda belirtilen vakalar IRS sınıflamasının (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) %80'ni oluşturmaktadır. Geri kalan %20'si konvansiyonel histolojik metodlarla sınıflandırılmayan gruptur.

RMS'un konvansiyonel tipleri, primer yerleşim bölgesi rölatif sıklığı ve en sık görüldüğü yaş aralığı ile birlikte aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

RMS'un PATOLOJİK ALT TIPLERİ

Tip	Primer Bölge	Oransal Sıklık	Yaş (yıl)
Genel RMS	Baş ve boyun, genitouriner bölge	%57	3-12
Medial RMS	Mesane, vajen nazofarinks	%6	0-3;4-8
Distal RMS	Ekstremiteler, gövde	%19	6-21
İndiferansiyel RMS	Ekstremiteler, gövde	%10	6-21
Medial diferansiyel RMS	Ekstremiteler, gövde	%8	6-21

ETİYOLOJİ, GENİZ, KLİNİK GÖRÜNÜM ve YAYILMA YERLERİ

Trauma öyküsü olmaksızın vücudun herhangi bir yerinde oluşan bir kitle veya organların işlevlerinde bozulma ile belirti verir.

Belirtilerin köken aldığı bölgeye göre belirti, bulgu ve histopatolojik biçimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

RMS ve UDS 'un Primer Tutulum Bölgeleri ve Yayılım Alanları

Primer Bölge	Oransal Sıklık%	Bölgesel Yayılım	Uzak Yayılım Bölgeleri
Baş ve Boyun	40		
Orbita	10	Lenf nodu (seyrek)	Akciğer (seyrek)
Parameningeal	20	SSS*≈% 50	Akciğer, kemik
Diğer	10	Lenf nodu (seyrek)	Akciğer
Genitouriner Bölge	20		
Mesane-prostat	12	Lenf nodu (seyrek)	Akciğer, kemik iliği (çoğunlukla prostat kaynaklı lezyonlar)
Vajina-uter	2	Lenf nodu (seyrek)	Retroperitoneal lenf nodları (çoğunlukla uterus kaynaklı)
Paratestikuler	6	Retroperitoneal lenf nodları≈% 30	Akciğer, kemik
Ekstremiteler	20	Lenf nodları≈ %20	Akciğer, kemik iliği, kemik, SSS*
Gövde	10	Lenf nodları (seyrek)	Akciğer, kemik
Diğer	10	Lenf nodları (seyrek)	Akciğer, kemik, karaciğer

*SSS: Santral sinir sistemi.

Baş ve Boyun Bölgesi. Baş ve boyun sarkomlarının yarısı parameningeal bölgelerden, yaklaşık dörtte biri orbitadan köken alır. Ortalama teşhis yaşı 6 dır, kız ve erkeklerde eşit sıklıktadır. Bu bölgedeki tümörler hemen daima uzak yayılım yapmadan önce teşhis edilirler, bölgesel lenf nodu yayılımı da oldukça nadirdir. Kranial sinir felci yapabilirler, bu durum meninkslere doğru yayılımı gösterir. Başta akciğer ve kemik olmak üzere uzak yayılım da yapabilirler. Orbita ve parameningeal bölgeler dışındaki bölgelerden köken alan kranioservikal sarkomlar ağrısız, progresif büyüme ve lokalize kalma eğilimi gösteren tümörlerdir.

Genitouriner Sistem. Bu bölgenin sarkomları çoğunlukla mesane ve prostatta görülmektedir. Mesane tümörleri trigonun içine veya yakınına intraluminal olarak büyüme eğilimi gösterirler ve gross incelemede polipoid bir görünüm oluştururlar.

Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçüktür. Prostat tümörleri büyük pelvik kitleler oluştururlar. Ağrılı idrar yapma ve kabızlık olabilir. Mesane tümörleri lokalize kalma eğilimindeyken, prostat tümörleri sıklıkla erken olarak akciğere, kemik iliğine ve kemiklere yayılırlar.

Vajinal tümörler çoğunlukla botryoid tiptedir, hemen daima küçük çocuklarda bulunur ve mukoanjyöz bir akıntı yaparlar. Serviks ve uterus sarkomları kız

çocuklarında akıntılı veya akıntısız vajinal bir kitle ile kendini gösterir.

Erkeklerde paratestikuler tümörler genellikle tek taraflı skrotal veya inguinal ağrısız kitleler şeklinde, bölgesel lenf bezleri tutulumuyla birlikte görülür. Halbuki mesane, prostat ve vajina sarkomlarında bölgesel lenf nodu yayılımları daha nadirdir.

Ekstremitelerin Sarkomaları. Yaklaşık yarısı alveolar tip histolojidedir. Bazen tümör depositleri ile bölgesel lenf nodları büyür. Lenf nodu yayılımı en sık alveolar tip RMS'da görülür.

Gövdeye Yerleşen Tümörler. Gelişmeleri ekstremitte tümörlerine benzemektedir. Bütün histolojik tipleri gösterirler (embriyonel, alveolar RMS). Tümörün geniş eksizeşyonuna rağmen lokal rekürrens ve uzak metastaz yapma eğilimindedirler.

Intratorasik ve Pelvik Tümörler. Genellikle büyük damarlar çevresinde yerleşen derin ve büyük kitleli bu tümörlerin cerrahisi başarılı değildir. Geniş infiltrasyon bir kuraldır, kombine tedaviye rağmen yüksek olasılıkla lokal rekürrens yaparlar.

TANI METODLARI

Bir travma hikayesi yokken ağrısız bir kitlenin büyümesi ve bu büyümenin 1-2 haftalık gözlem boyunca sürmesi durumunda mutlaka RMS ön tanısı ile biyopsi yapılmalıdır. Nadiren histolojik olarak iyi huylu lezyonlar örneğin; lipom, rabdomiyom veya nörofibrom teşhis edilebilir. Çok nadir olarak miyozitis ossifikans veya piyojenik miyozitis gibi vakalarla karşılaşılmaktadır. Çocukluk çağındaki diğer malign neoplazmlar RMS'u taklit edebilirler. Non-Hodgin lenfoma, nöroblastoma ve Ewing sarkomu ışık mikroskobu seviyesinde sarkoma benzerler. Özel boyama sistemleri, elektron mikroskopik ultrastrüktür ve monoklonal antikolarla boyanma özellikleri morfolojik ayırıcı tanıda yardımcı olur.

RMS teşhisi konduktan sonra lezyonun sınırlarını ve yayılım derecesini belirlemek için ayrıntılı fizik muayene, tam kan sayımı, kan biyokimya testleri yapılmalıdır. Kemik iliği metastazı olan hastalarda periferik kan değerlerinde değişiklik olabilir. Ama değişmiş kan tablosu veya belirgin metastaz olmasa bile kemik iliği aspirasyonu ve iğne biyopsisi yapılmalıdır. Kemik tutulumu olduğu zaman hiperkalsemi de araştırılmalıdır.

Görüntüleme teknikleri RMS'un yaygınlığını belirleme açısından önemlidir.

GÖRÜNTÜLEME METODLARI

Radyografik Çalışmalar

Radyografik çalışmalar, tutulan bölgenin düz filmi ve iskelet surveyi şeklindedir. Kompüterize tomografinin özellikle baş, boyun (8) ve pelvis bölgelerinde (9) yumuşak doku tümörlerinin yayılım sınırlarını belirlemedeki rolü büyüktür.

Kompüterize tomografi radyoterapi alanının belirlenmesi için de gereklidir.

Ultrason muayenesi pelvis bölgesindeki tümörlerin (mesane, prostat ve retroperitoneum bölgesini içeren) belirlenmesi için faydalı bir methodur.

Son yıllarda manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) standart görüntüleme metodlarına eklenmiştir (10). MRI'ın bir avantajlarından birisi kafatası ve omurilik bölgesindeki lezyonların saptanmasında sorun oluşturan kemik artifaktlarını azaltma kabiliyetidir (11).

Nükleer Tıp Çalışmaları

Kemik sintigrafisi rabdomiyosarkomun iskelet metastazlarını tayin etmede yararlı bir metottur (12). Weinblatt ve Miller 46 vakalık RMS serilerinde kemik sintigrafisinin metastaz alanlarını tayin etmedeki sensitivitesini %76, spesifitesini % 85 olarak rapor etmişlerdir (13). Quddus ve arkadaşları ise 17 hastalık serilerinde radyografik çalışmaların RMS'un metastazlarını tayin etmede daha sensitif bir metod olduğu sonucuna varmışlardır (14). Yumuşak doku sarkomları ^{67}Ga -sitrat'la da görüntülenebilir (15). Gallium-67 bağırsaklarda ve inflamasyon alanlarında toplandığından sarkomatöz dokular için spesifik değildir (1). Başka bir tümör arayıcı ajan olan ^{201}Tl ile de kemik ve yumuşak doku sarkomaları araştırılmıştır(16, 17, 18) . Talyum-201'in klinik cevabı daha iyi yansıtması ve tümör kitle ve canlılığını göstermesi açısından Ga-67 ve Tc-99m MDP ye göre daha üstün olduğu savunulmaktadır (16). Ayrıca komputere tomografi/MRI/ anjiyografiye nazaran Talyum'un kemik ve yumuşak doku sarkomlarındaki tedavi sonrası değişiklikleri, rezidüel veya rekürrent tümörden ayırmakta daha başarılı olduğu görüşü üzerinde durulmaktadır (18). Bir kalp ajanı olan Tc-99m Sestamibi ile yumuşak doku sarkomalarını da içeren çeşitli tümörler üzerinde çalışmalar yapılmıştır ve tümörlerin Sestamibi SPECT ile lokalizasyonunun flordeok-

siglukoz (FDG) ile uygunluk gösterdiği bulunmuştur (19).

Fakat tümör görüntülenmesi için kullanılan bütün bu radyofarmasötikler rabdomiyosarkom (RMS) için spesifik değildir.

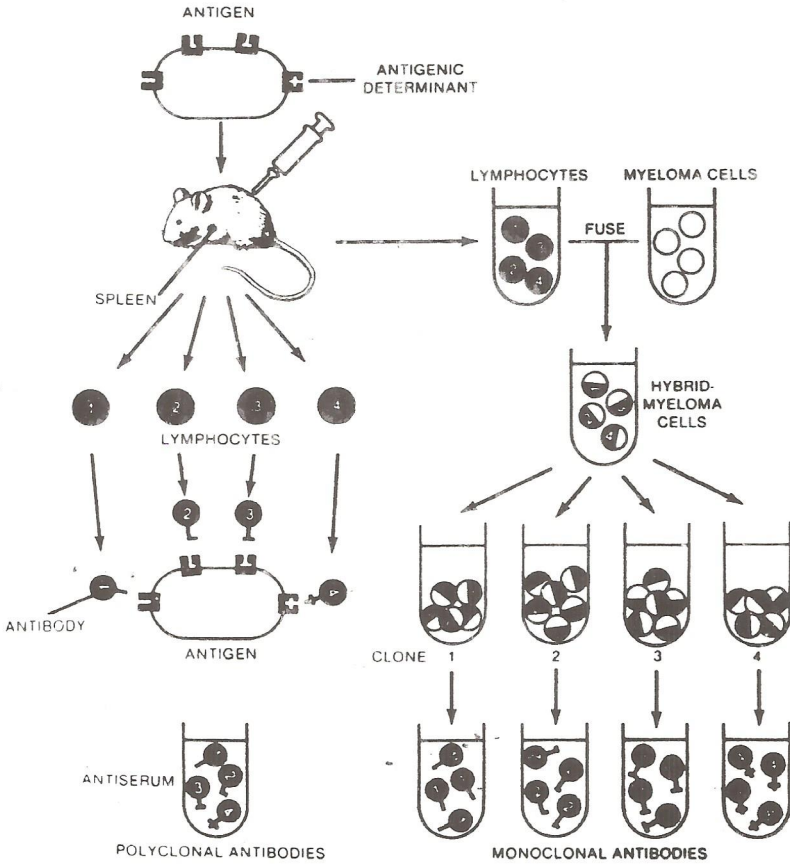
Radyoimmüneteksiyon tümör dokusunun görüntülenmesine yeni bir boyut getirmiştir. Radyoaktif maddelerle işaretlelenmiş antikolar hastalık bölgelerinin tayininde yeni bir görüntüleme sınıfını oluştururlar. Radyoaktif antikoların enjeksiyonunu takiben artmış radyoaktivite alanlarının tespiti şeklinde uygulanan eksternal görüntüleme metoduna radyoimmüneteksiyon (RAİD) veya radyoimmünosintigrafi (RİS) (20,21) denir.

RİS primer olarak tümör deteksiyonunda kullanılır, bunun yanında miyokard enfarktüsü (22), trombüs (23), inflamasyon (24) ve atherosklerotik plakları (25) görüntüleme gibi başka uygulama alanları da vardır.

RİS ile İlgili Temel Kavramlar

Eğer uygun bir alıcı hayvan, tipik olarak bir fare veya tavşan, antijenik ajanla immünize edilirse duyarlı kılınmış alıcıdan alınan serumda antijenin değişik epitoplara karşı oluşmuş antikolar bulunur. Bu antikolar stimüle edilmiş B lenfositleri ve onların devamı olan plazma

hücrelerinin bir populasyonundan gelişmiş olduğu için, poliklonal antikor terimi kullanılır. Tek tek lenfositler veya plazma hücreleri ayrıştırılarak, doku kültüründe klonlanabilir ve her bir klon tek bir antikor örneğini üretme potansiyeline sahip olur. Üretilen bu antikorlara monoklonal antikor denir (26) (Şekil1).

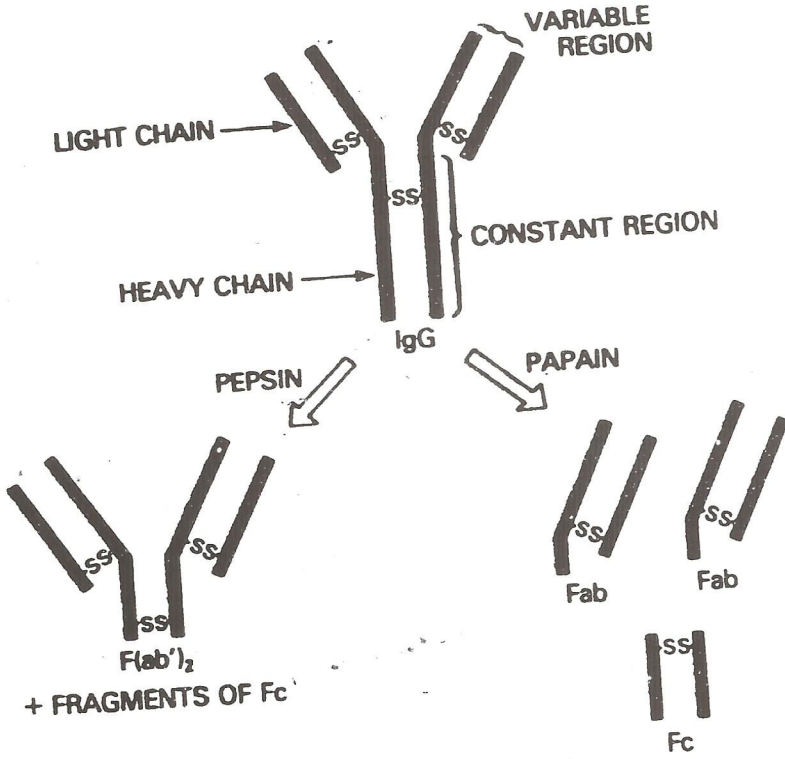


Şekil 1

Ne yazık ki normal antikor üreten hücreler kültür ortamında yaşayamazlar. İki nobel ödüllü araştırmacı Georges Kohler ve Cesar Milstein bir kanser hücresi olan myeloma hücrelerini fark ettiler. Bu hücreler çok miktarda özdeş fakat spesifik olmayan immüngloblünleri üretebilme ve kültürlerde sonsuza kadar yaşayabilme özelliğine sahiptiler (27). Kohler ve Milstein immünize edilmiş farelerin splenik lenfositleri ile bir fare myeloma hücre dizisini birleştirerek, istenilen monoklonal hücre nesillerini oluşturacak bir method geliştirdiler ve bu hybrid hücre klonlarına hybridoma dediler (28). Stimule edilmiş lenfositler hücre kültürlerinde yaşayamadıkları ve myeloma hücreleri antijene özgü antikor salgılayamadıkları halde bu hücrelerin polietilen glikol ortamındaki füzyonu sonucu oluşan klonlar "hem lenfositlerin spesifik antikor üretme yeteneğine hem de myeloma hücrelerinin ölümsüzlük karakterine sahiptirler" (28).

Hybridomalar genellikle IgG nin IgG1veya IgG2a alt sınıflarından oluşturulduğu gibi IgM monoklonal antikorları da üretilmiştir. Molekülün sabit bölgesine in vitro olarak kristalize olma eğiliminden dolayı Fc fragmanı adı verilir. Bu bölge IgG moleküllerinin aynı izotipleri için sabittir ve immün sistemin değişik komponentlerini aktive edebilir. İki antijen bağlayan Fab fragmanları değişken olan bölgeyi içerir ve bu bölgeler her monoklonal antikor için tektir ve antijene özgünlük bu bölgelerde saklıdır.

Antikörün Fc parçası allerjik reaksiyonlardan sorumlu olduğu için antikor molekülünden bu parçanın ayrılması için fragmentasyon uygulanır (29,30). Proteolitik enzim pepsin, ağır zincirleri birleştiren disülfid köprülerine yakın yere etki eder ve divalent yapıda birbirine bağlı F(ab')₂ fragmanı şeklinde adlandırılan iki tane Fab fragmanını ayırır. Papain enzimi ağır zincirlerin büyük bir kısmını uzaklaştırır ve geriye iki tane monovalent Fab fragmanı ile sağlam bir Fc fragmanı kalır (Şekil 2).



Şekil 2

Bütün halindeki IgG karaciğer ve retiküloendotelyel sistemde metabolize olurken yaklaşık 50,000 dalton ağırlığındaki Fab fragmanları çoğunlukla böbrekler yolu ile vücuttan atılırlar (30). Monovalent Fab in antijen bağlama yeteneği divalent F(ab')₂ fragmanına göre daha azdır.

F(ab')₂ fragmanı daha üstün antijen bağlama yeteneği ve Fc fragmanının yokluğu nedeniyle hem bütün IgG'lere hemde Fab fragmanlarına karşı üstündür (26). Son zamanlarda 25 kD ağırlıklı tek zincirli peptitten oluşan daha küçük antikör ünitleri gösterilmiştir (21,31). Bu ünitlerde 50kD'luk büyük parçalarda görülen böbrek radioaktivitesi izlenmez. Bu derece küçük parçacıklar bile fareden elde edildiği takdirde insanda human anti-murine antikör (HAMA) oluşturma immünojenetisine sahiptirler. İntakt IgG nin tek bir enjeksiyonunu takiben %50 hastada HAMA oluşabilir (21). Bu yan etkiyi azaltmak için daha az miktarda murine proteini enjekte edilmelidir. Monovalent fragmanların veya "humanize" edilmiş antikörlerin kullanılması ile insanda HAMA oluşma sıklığı azaltılır (21,32).

RAİD için dört ana radyoaktif işaretleyici kullanılmaktadır (131I, 123I, 111In, 99mTc) 99mTc-işaretli Fab antikörleri için optimal görüntüleme zamanınının 4-6 saat, 123I ile işaretli monovalent ve bivalent fragmanlar için 24 saat civarı olduğu tespit edilmiştir. 99mTc kısa yarı ömrü nedeniyle 24 saatten sonra görüntüleme imkanı vermez, fakat verdiği radyasyon dozu düşük olduğu için, yüksek doz

^{99m}Tc vermek mümkündür. Dolayısıyla diğer radyoaktif işaretleyicilere göre daha kaliteli görüntü alınır. Avasküler tümörler gibi tutulumun yavaş olduğu durumlarda ^{111}In (67.4 saat) gibi yarı ömrü uzun işaretleyiciler kullanılmalıdır. ^{111}In le işaretli antikolar karaciğer dışı tümörlerde daha uygundur (33) çünkü ^{111}In 'un karaciğerde uzun süren bir retansiyonu vardır. Sıcak radyoaktivite alanları yerine indium ile karaciğerde soğuk tümör odakları görülebilir (33,34).

RAİD ile elde edilen görüntü kanser hastalarının yönlendirilmesini etkileyen doğru ve spesifik bir bilgi şeklindedir. RAİD daha da geliştirilmekte ve kanser bölgelerinin belirlenmesinde rutin bir uygulama haline almaktadır (21).

Son zamanlarda İndium-111 ile işaretli antimyosin antikoları veya fragmanları nükleer kardiyolojide kullanıma girmeye başlamıştır ve miyokard enfarktüsünün tespitinde (22,35), miyokarditte (36), heterolog kardiyak transplant rejeksiyonunda (37) ve antrasiklin kardiyotoksitesinde (38) başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Aynı zamanda rabdomiyolizisin görüntülenmesinde de kullanılmıştır (39).

Radyoaktif maddelerle işaretli antimyosin monoklonal antikoları myosin ihtiva eden tümörlerin sintigrafik olarak saptanmasında spesifik bir araç olabilir. Tümör hücre membranında hasar olduğu farz edilerek, antikorun hücre

membranını geçtiği ve intrasellüler myosine veya açığa çıkmış myosine bağlandığı düşünülmektedir. İlk olarak Hoefnagel ve arkadaşları rabdomyosarkomlu çocuklarda ¹¹¹In-antimyosin sintigrafisinin kullanılabilceğini göstermişlerdir (40). Bunu izleyerek rabdomyosarkomda, leyomyosarkomda ve çeşitli yumuşak doku sarkomlarında bu tekniğin kullanımı ile ilgili çeşitli ön yayınlar çıkmıştır (41-45).

MATERYAL VE METHOD

HASTA POPULASYONU

Ocak 1987 ile Ocak 1992 tarihleri arasında, Amsterdam'da "The Netherlands Cancer Institute" ve "Academic Medical Center" adlı tıp merkezlerinin Nükleer Tıp Ünitelerinde görülen ve tanıları histopatolojik olarak doğrulanan 27 rabdomiyosarkom, iki leyomiyosarkom ve bir alveolar tip yumuşak doku sarkomu hastasından oluşan toplam 30 olguya ¹¹¹In-antimiyosin sintigrafisi uygulanmıştır.

Yaşları 3 ile 31 arasında değişen ve yaş ortalaması 9.4 yıl olan çoğunluğunu çocukların oluşturduğu hastaların 15'i kız ve 15'i erkekti.

Yirmiyedi rabdomiyosarkom tanılı hastanın 22 si embriyonel, ikisi botroyid ve iki tanesi ise alveolar tipteler.

Otuz hastaya toplam 39 sintigrafi çekildi. 10 hastanın ¹¹¹In-antimiyosin sintigrafisi tedavi öncesinde çekildi. 29 tane çalışma ise tedavi görmüş hastalar üzerinde uygulandı. Tedavi sonrası sintigrafisi çekilen 8 hasta cerrahi tedavi, 6 hasta kemoterapi, 10 hasta cerrahi ve kemoterapi almış, 5 hastaya ise cerrahi, kemoterapi ve radyo-

terapi birlikte uygulanmıştı.

Beş hastaya ise hem tedavi öncesi hemde tedavi sonrası antimyosin sintigrafisi çekildi.

¹¹¹In-antimyosin sintigrafisi sırasında 15 hasta sadece primer tümöre, 5 hasta primer tümörle birlikte metastaza, bir hasta lokal rekürrense, 4 hasta lokal rekürrens ve metastaza sahipti. Beş hastada ise primer tümör tedavi edilmiş olduğu halde sadece metastazlar mevcuttu.

Dört hastaya toraks, pelvis ve kafatasındaki tümör lokalizasyonlarını doğrulamak için ek olarak single photon emission tomography (SPECT) uygulandı.

ANTİKOR İŞARETLENMESİ

Monoklonal antikor R11D10 kardiak myosinin ağır zincirine karşı geliştirilmiştir. Monoklonal antikorun DTPA ile konjuge edilmiş şekli ¹¹¹In ile işaretlenmeye hazırdır. Dietilen triaminpenta asetik asit (DTPA) indium ve technetium gibi metalik katyonların antikora olan şelasyonunu sağlar. Proteine anhidrat köprüsü ile bağlanmış olan DTPA ¹¹¹In'in kovalent bir bağla bağlanması için bir cep oluşturur. Antikor Fab fragmanı ticari olarak (Centocor, Leiden, Hollanda) iki şişeden oluşan bir kit halinde sağlanmaktadır. Birinci şişede 1ml 10mM fosfat tampon

solusyonu içinde 0.5 mg Fab-DTPA kompleksi bulunmaktadır. İkinci şişede sodyum sitrat tamponu bulunur. 70-80 MBq ^{111}In -kloride antikora bağlanmadan önce 2. şişeye eklenir. karıştırılır. Bu karışım 0.5 mg Fab-DTPA'ya eklenir ve 10 dakida inkübasyon süresi beklenir. Kağıt kromatografisi metodu ile işaretleme yüzdesi hemen daima 95% üzerinde bulunmuştur.

Çocuklara 37 MBq ^{111}In ile işaretlenmiş 0.25 mg anti-myosin Fab fragmanı yavaş intravenöz enjeksiyon ile verildi.

GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

Tüm vücut sintigrafisi antikorun verilmesinden 24 ve 48 saat sonra yapıldı. Siemens iki başlı gamma kamerada 174 ve 245 keV fotopiklere ayarlanmış % 20'lik pencerede orta enerjili kollimatör kullanılarak çok sayıda planar görüntü alınmıştır. Kompüter sistemi MDS A3 tür.

Dört vakada SPECT ile 6 derecelik açılarda 30 sn'de bir frame alınarak 60 tane görüntü toplanmıştır.

SİNTİGRAFİNİN YORUMLANMASI

Sintigrafiler üç ayrı hekim tarafından yorumlanmıştır. Radyoaktif tutulum görülen vakalar tutulum derecesine göre dört gruba ayrılmıştır: **Grade 1**= düşük derecede tutulum, **Grade 2**= karaciğerden az pozitif tutulum, **Grade 3**= karaciğerle eş düzeyde tutulum, **Grade 4**= karaciğerden fazla tutulum.

Sintigrafik sonuçlar konvansiyonel radyoloji, ultrasonografi, kompüterize tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme metodları ile aynı zamanda immünohistokimyasal çalışmalarla korele edilmiştir.

İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

İmmünohistokimyasal boyama avidin-biotin ampilifikasyon sistemi kullanılarak immünperoksidaz metodu ile yapılmıştır.

BULGULAR

Sintigrafi sonuçları ile birlikte gözlenen tümör yerleşimleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 1

Rabdo-leyomyosarkomadaki ¹¹¹In-antimyosin Radyo-immünsintigrafi Sonuçları

	pozitif sintigrafi	negatif sintigrafi	toplam
tümör +	23	5	28
tümör -	3	8	11
toplam	26	13	39

Tablo 2

Lezyonun Yerleşimine Göre RAİS'nin Tümörü Görüntüleyebilme Oranları

(RAİS ile saptanan tümör/ varlığı bilinen tümör)

Bölgeler: primer tümör	7/10	metastaz:	
tümör kalıntısı		kemik	6/7
lokal rekürens	8/9	lenf nodları	7/8
		kemik iliği	0/1
		akciğer	3/3
		yumuşak doku	1/2

Antikor verilmesinden sonra herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Normal olarak böbreklerde, karaciğerde, az ola-

rak kemik iliğinde ve kalbin kan havuzunda radyoaktif madde tutulumu görüldü. Normal düz kas ve iskelet kasında ¹¹¹In-antimyosin tutulumu gözlenmedi.

¹¹¹In-antimyosin sintigrafisi 26 RMS vakasının 22'sinde (%85), iki LMS vakasının birisinde tümör yerleşimini doğru olarak belirledi.

Minimal derecede tutulum (grade1) bu vakaların 10 tanesinde, grade 2 tutulum vakaların 11 tanesinde ve grade 3 tutulum iki hastada tespit edildi. Çok yoğun tutulum olan grade 4 hiç bir vakada tespit edilmedi.

Şekil 3' te sağ toraks üst ucunda, **Şekil 4'** de sol yanakta grade 2 tutulum gösteren iki primer RMS vakası, **Şekil 5'** te sağ humerusta grade 2 derecede tutulum gösteren bir kemik metastazı vakası, **Şekil 6'** da ise sağ zigoma üzerine yerleşmiş grade 2 tutulum gösteren primer tümör ve sağ akciğerdeki metastazı görülmektedir.

Tam remisyonda olduğu saptanan 7 RMS ve bir LMS vakasında patolojik akümülyasyon tespit edilmemiştir.

Beş vakada yalancı negatif sonuç tespit edildi. İki vakada yalancı negatifliğin sintigrafiden başlanan kemoterapiye bağlı olduğu düşünüldü. Diğer iki vakada ise tümör çapları gama kameranın resolüsyonundan küçüktü (patolojik incelemede 1-2 milimetre çapta tümör kalıntıları saptandı.). Alveolar tip yumuşak doku sarkomu olan hastada tümör görüntülenemedi.

Üç yalancı pozitifliğin ikisi cerrahi sonrası yara iyileşmesine (Şekil 7-8), biri ise sol maksiller sinusteki enfeksiyonun yalancı tutulumuna bağlandı (Şekil 9).

Bütün vakalar göz önüne alındığında sensitivite 82% ve spesifisite 73% olarak hesaplanmıştır. RMS dışındaki üç vaka çalışma dışına bırakıldığında hesaplamalarda önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir (Sensitivite 85% ve spesifisite 70%).

SPECT uygulanması pelvis bölgesinde tümörü olan bir hastada tümör aktivitesinin mesane veya bağırsak aktivitesinden ayırte dilmesinde, intrakraniyal lezyonu olan iki hastada ve intratorasik lezyonu olan bir hastada tümörün yerinin ve büyüklüğünün belirlenmesinde fayda sağladı.

¹¹¹In-antimyosin sintigrafisi ile tümörü görüntülenebilen RMS'lu hastaların 11'inde kas ve bağ dokusu proteinlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolarla immünhistokimyasal boyama yapıldı. Anti-myosin 11 tümörün 4'ünü, anti-desmin 9'unu, anti-vimentin 6'sını boyayabilmiştir.

Kemoterapi öncesi ve sonrası çekim yapılan beş hastanın, tam olarak remisyona giren üç tanesinde tedavi öncesi pozitif olan sintigrafi bulguları tedavi sonrası negatifleşmiştir. Kısmi remisyona girmiş iki hastada ise tedavi sonrası çekimlerde lezyonların daha az radyoaktivite tuttuğu ve küçüldüğü izlenmiştir.

Karaciğerinde primer tümörü olan bir hastanın ¹¹¹In-

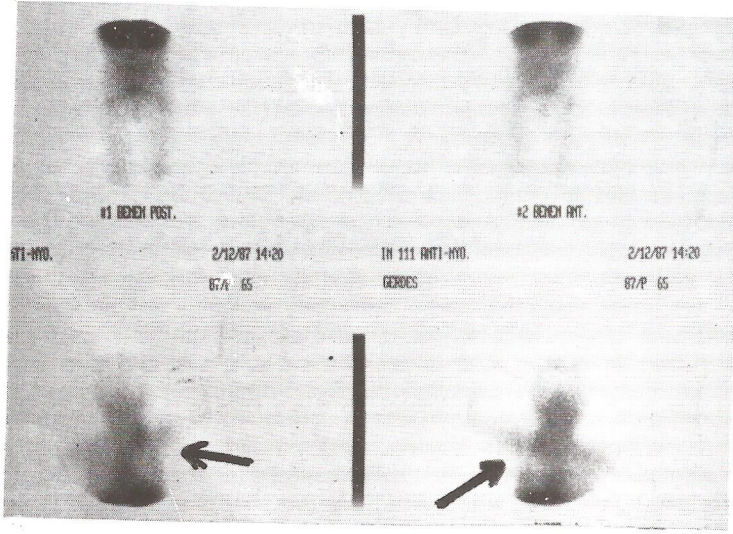
antimyosin sintigrafisinde beklenenin aksine karaciğerde çevresi sıcak ortası soğuk bir alan tespit edilmiştir (Şekil 10). Sintigrafi ile uyumlu olarak patoloji kesitinde çevrede tümör ortada nekroz ve ksantomatosiz görülmüştür.

Vakaların bir kısmında ¹¹¹In-antimyosin sintigrafisi diğer görüntüleme metodlarının zaten gösterdiği lezyonları doğrulamaktan öteye gidememiş olmakla birlikte 6 olguda klinik takibi yönlendirecek yeni ve yararlı bilgiler sağlamıştır. Primer tümör yeri bilinmeyen iki hastanın bir tanesinde antimyosin sintigrafisi ile primer tümör lokalizasyonu gösterilmiş ve bu daha sonra kompüterize tomografi ve patoloji tanısı ile de desteklenmiştir (Şekil 7). Primer tümör yerleşimi bilinmeyen diğer vakada ise çok sayıdaki kemik metastazları sintigrafi ile gösterilmiştir (Şekil 11).

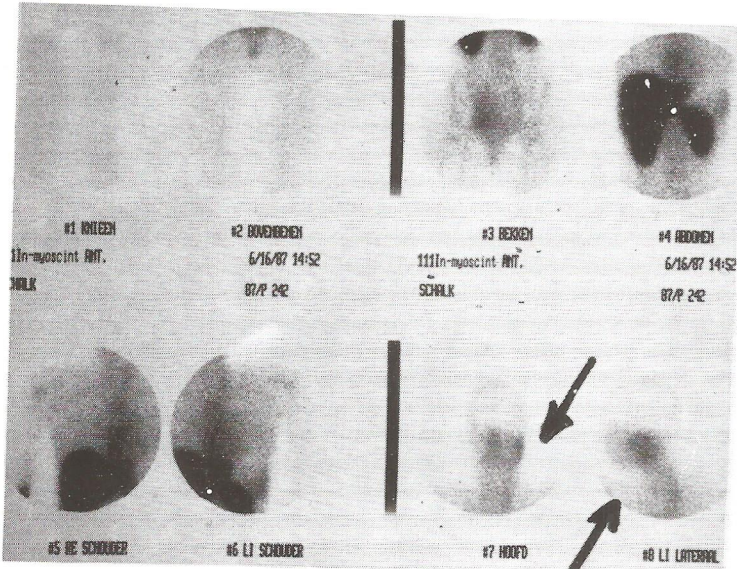
Klinik olarak rekürrens beklenmeyen bir vakada antimyosin sintigrafisi ile rekürrens gösterilmiş ve patoloji ile de doğrulanmıştır (Şekil12). Diğer bir vakada kompüterize tomografi ile gösterilemeyen iliak lenf nodu yayılımı sintigrafi ile gösterilmiştir (Şekil13). Sol ayağında primer tümörü olan bir hastanın tüm vücut taramasında olağan dışı yerleşim bölgesi olan bilateral meme tutulumu gösterilmiş ve daha sonra alınan biyopsi ile de bilateral meme metastazı doğrulanmıştır.

Remisyonda olan bir leyomiyosarkom vakasında ultrason-

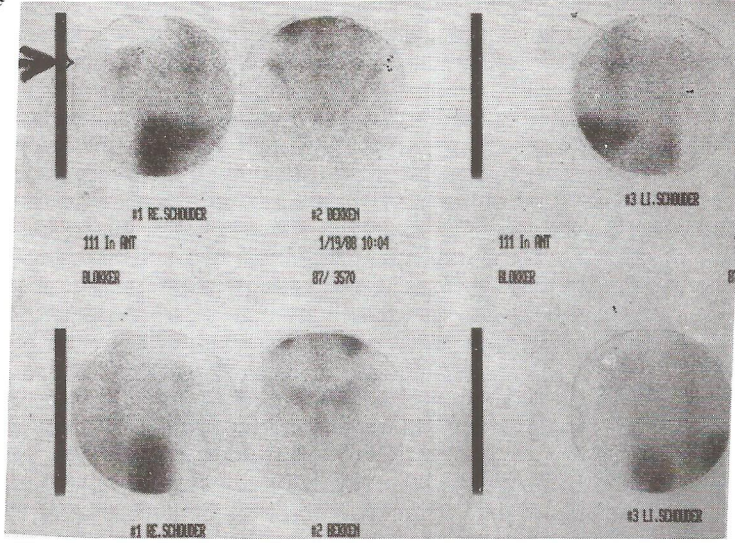
da sol atriuma dışarıdan bası yapan bir kitle saptanmış, bu bölgedeki ^{111}In -antimiyosin tutulumu ile bu bulgu desteklenmiştir.



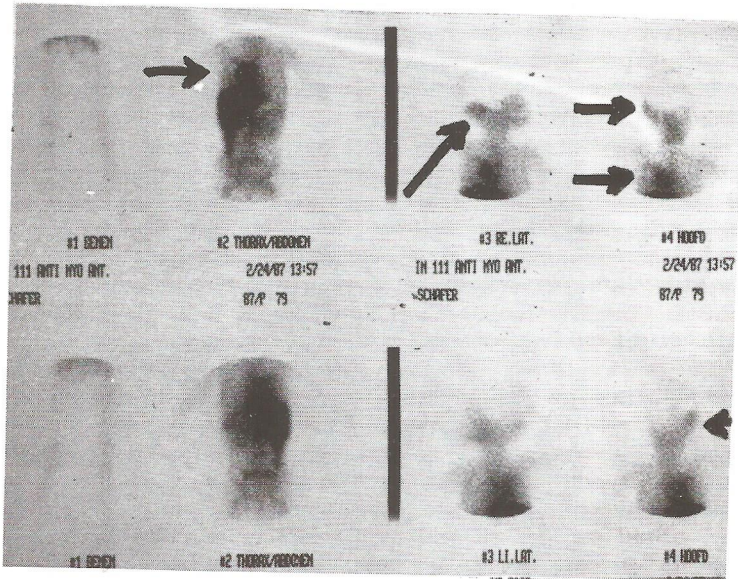
Şekil 3: Sağ toraks üst kısmında grade2 derecede ^{111}In -antimiyosin tutulumu gösteren 3 yaşındaki primer embriyonel tip RMS olgusu.



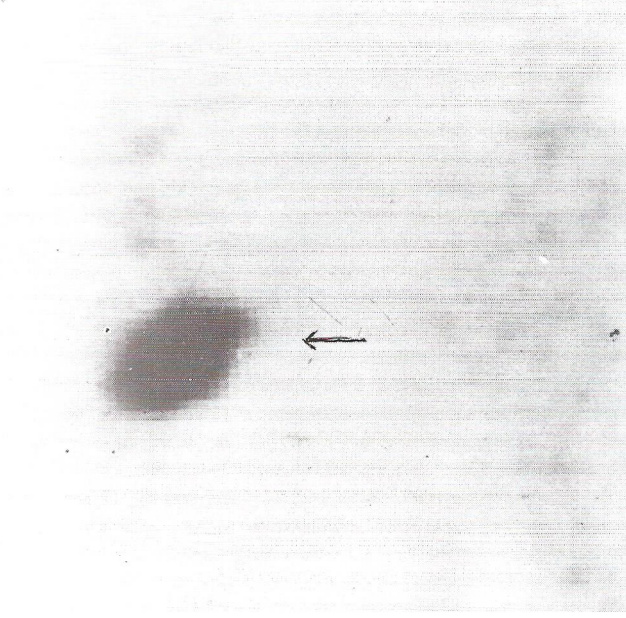
Şekil 4: Sol yanağındaki tümörü grade2 derecede tutulum gösteren 18 yaşında primer RMS olgusu.



Şekil 5: Sağ tes-
üsteki primer
tümörü çıkarıl-
mış 31 yaşındaki
bir RMS olgusu-
nun; sağ omuzda
111In-antimyo-
sin ile görüntüle-
nen kemik metas-
tazı.

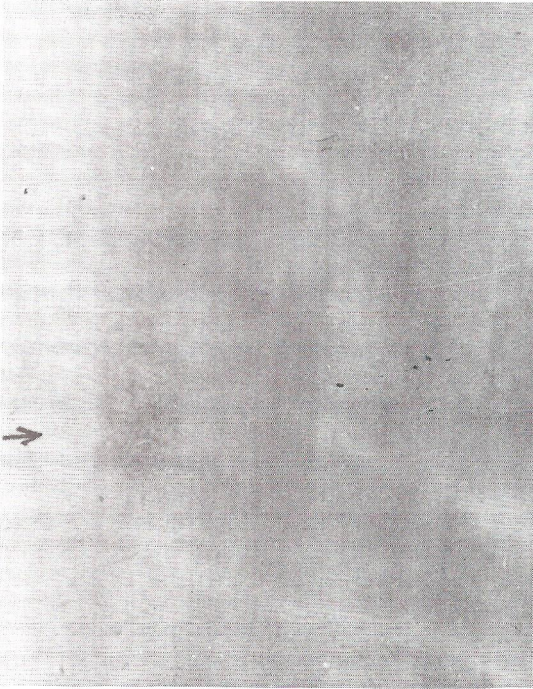


Şekil 6: Dört
yaşındaki hasta-
da sağ zigoma
üzerine yerleş-
miş primer RMS
ve sağ akciğerin-
deki metastazı
görülmemektedir.

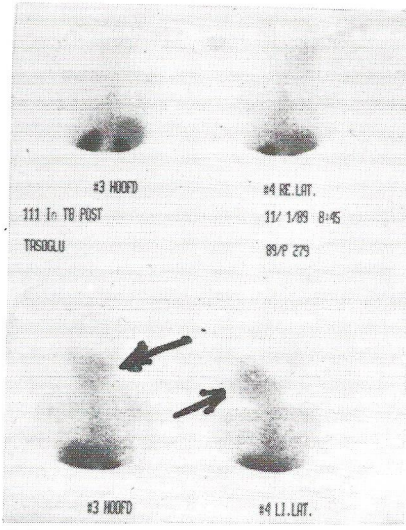


Şekil 7: Primer tümörü bilinmeyen 6 yaşındaki kız çocuğunda yapılan antimyosin sintigrafisinde sol ayakta grade3 tutulum görülmektedir.

Bu bölgeden alınan biyopsi sonuçları primer tümör tutulumunu doğrulamıştır.

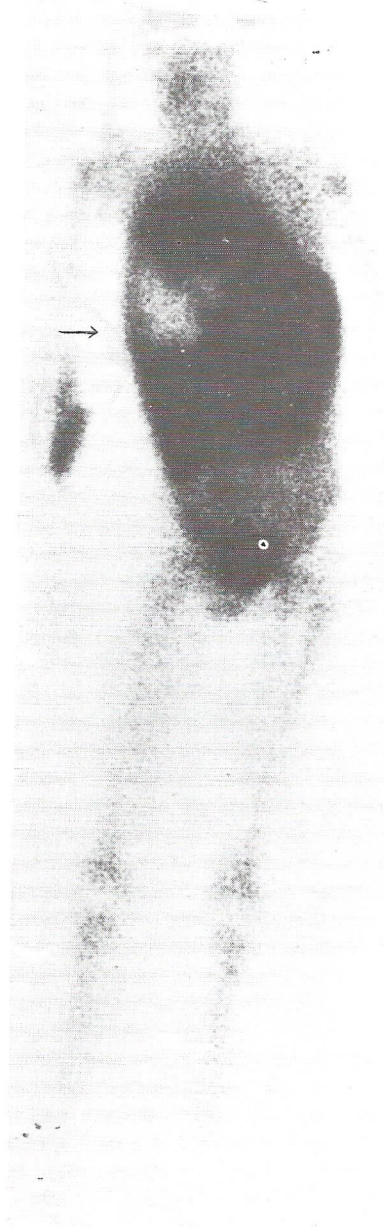


Şekil 8: Şekil 7'deki sol ayağa yapılan cerrahi tedaviden bir ay sonra çekilen antimyosin sintigrafisinde sol ayakta grade 1 tutulum görülmektedir. Bu tutulum yara iyileşmesine bağlı yalancı pozitif bir tutulumdur.



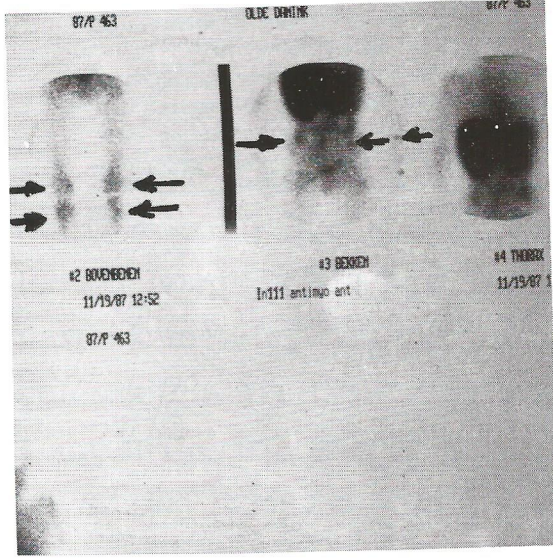
Şekil 9: Mediastendeki primer tümörü çıkarılmış 6 yaşında bir kız çocuğunda sol maksiller sinüste görülen antimyosin tutulumu sinüzit tedavisi sonrası kaybolmuştur.

Şekil 10: 18 yaşındaki bir RMS olgusunda karaciğeri ileri derecede büyüyen primer tümörün ortasındaki nekrotik bölge soğuk alan şeklinde izlenmektedir.



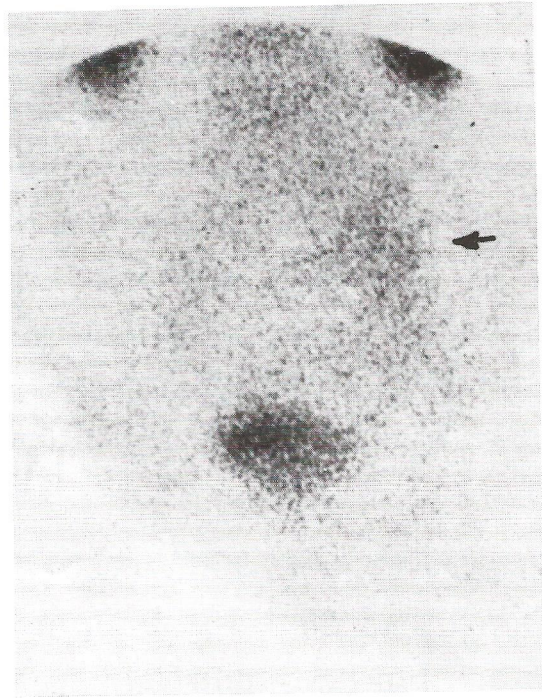
Şekil 12: Sağ testisteki embriyonel RMS'u çıkartılan 16 yaşındaki hastada cerrahiden bir yıl sonra yapılan antimyosin sintigrafisinde sağ testiste tutulum izlenmektedir. Daha sonra bu bölgeye cerrahi müdahale yapılmış ve 2x1cm.lik rekürrent tümör tespit edilmiştir.





Şekil 11: Primer tümör yerleşimi bilinmeyen 4 yaşındaki RMS olgusunda, her iki diz, proksimal ve distal femurda ve sol humerusta antimonyon sintigrafisi ile görüntülenen çok sayıda kemik metastazları.

Şekil 13: 20 yaşındaki bir RMS olgusunda kompüterize tomografi ile gösterilemeyen antimonyon sintigrafisi ile görüntülenen sol iliak lenf nodu metastazı.



TARTIŞMA

Rabdomiyosarkom çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomu olup, bir çok anatomik bölgede oluşabilir. İlk kez teşhis konan hastaların yaklaşık yüzde onbeşinde hastalık metastaz yapmış durumdadır. Hastalığın operasyon şeklinin planlanması ve yönlendirilmesi açısından metastazları ekarte edecek güvenilir tekniklerin varlığı çok önemlidir. İlerlemiş tedavi yöntemleri ile yaşam süresi artan RMS vakalarında rekürrens ve metastazların erken tespiti için noninvazif görüntüleme metodlarının kullanımı önem kazanmıştır.

Antimiyosin sintigrafisi orijinal olarak miyokardial hastalıkların teşhisi için geliştirilmiştir. Geçirgenliği bozulmuş tümör hücrelerinin membranlarından iyonik radyofarmasötiklerin daha kolay geçebileceği ve myosin taşıyan RMS hücrelerine bağlanabileceği hipotezi; ¹¹¹In-antimiyosin sintigrafisi tekniğinin myosin taşıyan bir tümör olan rabdomiyosarkomun tayininde, evrelendirilmesinde ve takibinde potansiyel bir yere sahip olabileceğinin düşündürmüştür.

Hoefnagel ve arkadaşları 1987 yılında 8 RMS vakasında bu metodu ilk kez uygulamışlardır (40). Biz çalışmamızda aynı teknikle 26 RMS vakasının 22'sinde tümör

yerleşimini başarılı bir şekilde tespit ettik. Literatür tarandığında gerek vaka sayısı gerekse vakaların homojen oluşu ile çalışmamız özgünlük kazanmaktadır. ¹¹¹In-antimyosin Fab kullanılarak tümör görüntülemesi yapılan önceki yayınlar, biri 8 diğeri ise 20 vakadan oluşan ve değişik cins yumuşak doku sarkomalarının araştırıldığı iki çalışmadan oluşmaktadır (42,43).

Cox ve arkadaşları erişkin 6 LMS'lu ve 2 RMS'lu hastada antimyosin sintigrafisi ile tümör lokalizasyonunun doğru olarak tespit edilebildiğini göstermiş ve antimyosinin bu vakalarda tedavi amaçlı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (42).

Kairemo ve arkadaşları 20 vakalık tümü erişkin hastalardan oluşan serilerinde çalışmaya mezenkimal tümörlü hastaları almışlardır. Hasta grubunda sadece 4 LMS'lu ve 2 RMS'lu vaka olan bu çalışmada ilk kez antimyosin sintigrafisinin yumuşak doku tümörlerindeki spesifitesi tartışılmıştır. Antikoru spesifik olmayarak; tümör vasküleritesinin, kapiller permeabilitenin ve tümöre bağlı çevre doku hasarının arttığı durumlarda dokulara bağlandığı ileri sürülmüştür. Bu sonuca dokuların antimyosin antikoru ile boyanma özellikleri ve antimyosin sintigrafi sonuçları arasında korelasyon bulunamaması ile varılmış ve peritümöral inflamatuvar olaylarda da sintigrafik tutulum izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda ise özellikle çocuklar üzerinde durulmuştur ve RMS vakası olarak şimdiye kadar yayınlanan en geniş seriyi içermektedir. Hastalarımızın %90'ınının (27/30) RMS'lu vakalar olması antimyosin immünsintigrafisinin bu hasta grubundaki sensitivite ve spesifitesini saptamamızı sağlamıştır.

Çalışmamızda tüm hastalar için antimyosin immünsintigrafisinin sensitivitesi %82, sadece RMS vakaları için %85 olarak tespit edilmiştir.

İmmünsintigrafi 4 RMS vakasında ve bir alveolar yumuşak doku sarkomu vakasında var olan tümör dokusunu tespit etmekte başarısız olmuştur.

Bir çok tümörün immünhistokimyasal olarak myosin ile pozitif olarak boyanmamış oluşu yalancı negatif sonuçların bir nedeni olarak gösterilebilir. Bu durum Scupham ve arkadaşlarının iyi differansiye olan tümörlerin kötü differansiye tümörlere nazaran immünhistokimyasal çalışmalarda daha iyi boyandığı gözlemleri ile uygunluk göstermektedir (7). Diğer nedenler; sintigrafiden hemen önce kemoterapiye başlanması, cerrahi sonrası kalan çok ufak tümör dokusu veya tümör tipi olabilir.

Çalışmamızda tüm hastalar için immünsintigrafi spesifitesi %73, sadece RMS vakaları için ise %70 olarak hesaplanmıştır.

Tam remisyonda olan RMS vakası sayısı oldukça az

olmasına rağmen ^{111}In -antimyosin sintigrafisinin spesifitesi beklenen kadar yüksek çıkmamıştır. İki tane yalancı pozitif sonucun nedeni cerrahi sonrası yara iyileşmesine, bir hastada ise antibiyotik tedavisinden sonra kaybolan sinüzite bağlanmıştır.

Kubota ve arkadaşları (46) antimyosinin tümör hücreleri tarafından invazyona uğramış kas tabakasından daha çok peritümöral inflamatuvar dokuda toplandığını böylece antimyosinin inflamatuvar dokuya olan belirgin spesifik olmayan davranışını göstermişlerdir. Kairemo ve arkadaşları da (43) başka yumuşak doku sarkomlarının da ^{111}In -antimyosin Fab tutabileceğini gözlemişlerdir. Hoefnagel ve arkadaşları da kişisel deneyimlerine dayanarak operasyon öncesi meme kanserli dört vakadan birinde pozitif ^{111}In -antimyosin Fab tutulumu gördüklerini ifade etmektedirler. Tüm bunlar özetlendiğinde bu tekniğin rabdomiyosarkom için tamamen spesifik olmadığı kanısı uyanmaktadır.

İmmünsintigrafide antimyosinin dokudaki tutulum yerinin araştırmaya açık olduğunu ve bu nedenle ^{131}I -metaiyodobenzilguanidin (MIBG) gibi tedavi amaçlı (47) kullanımının önerilemeyeceğini düşündük.

SONUÇ VE YORUM

¹¹In-antimyosin görüntülemesinin klinik rolü tartışılacak olursa; çalışmamızda bu tekniğin rabdomiyosarkom tanısının doğrulanmasında, tümör rekürrenslerinin ve metastazların erken tespitinde ve kemoterapiye olan cevabı moniterize etmekte faydalı olduğu sonucuna varılmıştır.

İşlemin invazif olmaması bu tekniği hastaların takibinde kolayca uygulanabilir bir parametre yapmaktadır. Fakat hastalığı ekarte etmekte antimyosin sintigrafisi kullanılmamalıdır. Ayrıca suboptimal spesifisiteden dolayı pozitif bulgular doğrulanmaya ihtiyaç duyar.

Antimyosin sintigrafisinin yanlış pozitifleri, yara iyileşmesi, enfeksiyon, kontaminasyon, mesane veya bağırsak aktivitesi şeklinde sayılabilir.

Bu sonuçları radyoimmünterapideki potansiyel değerine doğru genişletmek istersek tümör tutulumunun sınırlı yoğunlukta oluşu uygun bir dozimetrik ön koşulu yerine getirmemektedir.

Rabdomiyosarkom vakalarında antimyosin antikollarının tutulma mekanizmaları ileri çalışmalarla açıklanmaya ihtiyaç duymaktadır. Açıklığa kavuşturulması gereken diğer bir konu doğruluk ve spesifiteyi nasıl ölçeceğimizdir.

Çoğu radyoimmünsintigrafi çalışması bunu bizim çalışmamızda olduğu gibi RAİD sonuçlarını kompüterize tomografi ve diğer radyolojik araçların bulguları ile karşılaştırmak suretiyle yapmıştır.

Radyoimmünsintigrafi anatomik yönelimli radyolojik yöntemlerden daha fonksiyonel bir test olduğundan kanserle ilişkili işaretleyiciler geliştikçe tümöre daha spesifik olabilir. Şüphesiz ki hasta seçimi bu testin yararlığının en üst düzeyde tutulmasında önemli bir faktördür.

ÖZET

Bu çalışma, rabdomiyosarkomlu çocuklarda antimyosin sintigrafisi kullanılarak yapılan radyoimmünsintigrafinin sensitivitesi ve spesifitesini araştırmak ve alınan sonuçların hastalığın klinik olarak yönlendirilmesine katkısını saptamak amacıyla yapılmıştır.

1987-1992 arasında 27 rabdomiyosarkomlu (RMS), iki leyomyosarkomlu (LMS) ve bir alveolar yumuşak doku sarkomlu hastada ¹¹¹In-işaretli antimyosin Fab fragmanları kullanılarak 39 radyoimmünsintigrafik çalışma yapılmıştır.

Histolojik olarak tanısı kanıtlanan bu hastalar lokal rekürrens, metastazlar ve tedaviye verdikleri cevap aısından sintigrafik olarak incelenmiştir. İmmünsintigrafi sonuçları histopatolojik inceleme ve diğer görüntüleme metodları ile karşılaştırılmıştır.

Bu seride antimyosin sintigrafisinin sensitivitesi 82% ve spesifitesi 73% olarak bulunmuştur. Teknik, RMS için spesifik görünmemekle beraber, lokal rekürrens ve metastazların erken saptanması ve tedaviye verilen cevabın incelenmesinde yararlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1) Raney RB., Hays DM., Tefft M. and Triche JT.
Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcomas. In:
Principles and Practice of Pediatric Oncology, Pizzo PA.
Poplack DG., J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1989.
- 2) Voute PA., Barrett A., Bloom HJG., Lemerle J., Neidhardt
MK. Cancer in children. Clinical Management.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1992.
- 3) Li FP., Fraumeni JF. Jr. Rhabdomyosarcoma in children:
epidemiologic study and identification of a familial
cancer syndrome. J Natl Cancer Inst 43:
1365-1373, 1969.
- 4) Birch JM., Hartley AL., Marsden HB., Harris M., Swindell
R. Excess risk of breast cancer in the mothers of
children with soft tissue sarcoma. Br J. Cancer 49:
325-331, 1984.
- 5) Koufes A., Hansen MF., Copeland NG., Jenkins NA.,
Lampkin BC., Cavenee WK. Loss of heterozygosity in
three embryonal tumours suggests a common pathologic
mechanism. Nature 316: 330-334, 1985.
- 6) Grufferman S., Wang HH., DeLong ER., Kimm SYS., Delzell
ES., Falletto JM. Environmental factors in the etiology of
rhabdomyosarcoma in children. J Natl Cancer Inst. 68:
107-113, 1982.

- 7) Scupham R., Gilbert EF., Wilde J., Wiedrich TA.
Immunohistochemical studies of rhabdomyosarcoma.
Arch Pathol Lab Med. 110: 818-821, 1986.
- 8) Raney RB Jr., Zimmerman RA., Bilaniuk LT., Littman P.,
Mandell G., Potsic W., Management of craniofacial
sarcoma in childhood assisted by computed
tomography. Int J Radiation Oncology Biol Phys 5:
529-534, 1979.
- 9) Baker ME., Silverman PM., Korobkin M. Computer
tomography of prostatic and bladder
rhabdomyosarcomas. J Comput Assist Tomogr 9:
780-783, 1985.
- 10) Kneeland JB., Lee BCP., Whalen JP., Knowles RJR., Cahill
PT. NMR: The new frontier in diagnostic radiology.
Adv Surg 18:37-65, 1984.
- 11) Packer RJ., Zimmerman RA., Bilaniuk LT., Leurssen TG.,
Sutton LN., Bruce DA., Schut L. Magnetic resonance
imaging of lesions of the posterior fossa and upper
cervical cord in childhood. Pediatrics 76: 84-90, 1985.
- 12) Oates E, Sarno C. Imaging of pelvic rhabdomyosarcoma
by bone scintigraphy. Eur J Nucl Med 13: 297-299,
1987.
- 13) Weinbatt ME., Miller JH. Radionuclide scanning in
children with rhabdomyosarcoma. Med Pediat Oncol 9:
293-301, 1981.

- 14) Quddus FE., Espinola D., Kramer SS., Leventhal BG.,
Comparison between x-ray and bone scan detection of
bone metastases in patients with rhabdomyosarkoma.
Med Pediat Oncol 11: 125-129, 1983.
- 15) Bekerman C. Childhood malignancies. In: Gallium-67
imaging, Hoffer PB., Bekerman C., Henkin RE. Eds, John
Wiley & Sons, New York, p 145, 1978.
- 16) Ramanna L., Waxman AD., Waxman S., Binney G.,
Branchman MB., Tanasescu DE. and Rosen G. Tl-201
scintigraphy in bone and soft tissue sarcoma:
evaluation of tumor and mass and viability (Abstract)
J Nucl Med 29:854,1988.
- 17) Ramanna L. Waxman AD., Weiss A., Rosen G. Tl-201
scan patterns in bone and soft tissue sarcoma
(Abstract) J Nucl Med 33:843, 1992.
- 18) Kostakoğlu L., Abdel-Dayem, Yeh SDJ., Larson SM. A
comparative study of thallium-201,
CT/MRI/Anjiography in bone and soft tissue sarcomas:
correlation with histolojik findings. (Abstract) J Nucl
Med 33: 843-844,1992.
- 19) Podoloff DA., Kim EE., Haynie TP., Benjamin RS.,
Bhadkamkar VA. Comparison of Tc-99m Sestamibi
SPECT and F-18-FDG glucose PET in the evaluation of
patient with malignancy.(Abstract) J Nucl Med 33:858,
1992.
- 20) Goldenberg DM. Immunodiagnosis of colorectal cancer.
Cancer Bull(Houston) 30: 213-218, 1978.

- 21) Goldenberg DM., Larson SM. Radioimmunodetection in cancer identification. J Nucl Med 33: 803-814, 1992.
- 22) Khaw BA. Yasuda T. Gold HK. et al. Acute myocardial infarct imaging with ¹¹¹In-labeled monoclonal antimyosin Fab. J Nucl Med 28: 1671-1678, 1987.
- 23) Oster ZH., Srivastava SC., Som P. Thrombosis radio-immunoscintigraphy: an approach using monoclonal antiplatelet antibody. Proc Natl Acad Sci USA 82: 3465-3468, 1985.
- 24) Locher JT., Seybold K., Andres RY. Imaging of inflammatory and infectious lesions after injection of radiolabeled monoclonal antigranulocyte antibodies. Nucl Med Commun 7: 659-660, 1986.
- 25) Khaw BA., Calenoff E., Chen F. Localization of experimental atherosclerotic lesion with monoclonal antibody Z2D3. J Nucl Med 32: 1005, 1991.
- 26) Keenan AM., Harbert JC., Larson SM. Monoclonal antibodies in nuclear medicine. J Nucl Med 26: 531-537, 1985.
- 27) Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256: 495-497, 1975.
- 28) Milstein C. Monoclonal antibodies. Sci Am 243(4): 66-74, 1980.
- 29) Moldofsky PJ., Powe J., Mulhern CB. Metastatic colon carcinoma detected with radiolabeled F(ab')₂

monoclonal antibody fragments. Radiology 149:
549-555, 1983.

- 30) Larson SM., Carrasquillo Ja., Khohn KA. Localization of I-131-labeled p97-specific Fab fragments in human melanoma as a basis for radiotherapy. J Clin Invest 72: 1201-2114, 1983.
- 31) Bird RE., Hardman KD., Jacobson JW. Single-chain antigen binding proteins. Science(washington DC) 242: 423-426, 1988.
- 32) LoBuglio A., Wheeler R., Trang J. Mouse/human chimeric monoclonal antibody in man: kinetics and immune response. Proc Natl Acad sci USA 86: 4220-4224, 1989.
- 33) Halpern SE., Haindl W., Bearegard J. Scintigraphy with In-111-labeled monoclonal antitumor antibodies: kinetics, biodistribution, and tumor detection. Radiol 168: 529-536,1988.
- 34) Fairweather DS., Bradwell AR., Dykes PW. Improved tumor localization using indium-111 labeled antibodies. Br Med J 287: 167-170, 1983.
- 35) Khaw BA. Mattis JA. Meincoff G.et al. Monoclonal antibody to cardiac myosin : imaging of experimental myocardial infarction. Hybridoma 3: 11-23, 1984.
- 36) Yasuda T. Palacios IF. Dec W.,Fallon JT., Gold HK., Leinbach RC., Strauss WH., Khaw BA., Haber E. In-111 monoclonal antimyosin imaging in the diagnosis of acut myocarditis. Circulation 76: 306-311,1987.

- 37) Carrio I. Berna L., Ballester M., Estorch M., Obrator D., Cladellas M., Abadal L., Ginjaume M. In-111 antimyosin scintigraphy to assess myocardial damage in patients with suspected myocarditis and cardiac rejection. *J Nucl Med* : 29: 1893-1900,1988.
- 38) Estorch M., Carrio I., Berna L. Indium-111 antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 31: 1965-1969, 1990.
- 39) Krause T. Schumichen C. Hohenloser S., et al. Szintigraphie mit 111-In-markiertem antimyosin F (ab)2 monoklonalem antikörper and Tc-99m pyrophoshat bei rhabdomyolyse. *Nucl Med* 27: 38-39, 1988.
- 40) Hoefnagel C.A. Voute P.A. de Kraker J. Scintigraphic detection of rhabdomyosarcoma. (Abstract) *Lancet* I ; 921, 1987.
- 41) Hoefnagel CA., Kraker J., Voute PA., Behrendt H. Tumor imaging of rhabdomyosarcoma using radiolabelled fragments of monoclonal anti-myosin antibody. *J Nucl Med* 29: 791, 1988.
- 42) Cox P.H. Verweij J., Pillay M., Stoter G., and Schonfeld D. Indium- 111 antimyosin for the detection of leiomyosarcoma and rhabdomyosarcoma. *Eur J Nucl Med*14: 50-52,1988.