

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI  
Prof. Dr. Hayal Özkılıç

**MEME KANSERLİ HASTALARIN KEMİK  
METASTAZLARININ SAPTANMASINDA Tc99m-AGMoAb  
ve Tc99m-(V)DMSA SİNTİGRAFİLERİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Ebru Teber

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Zeynep Burak

**69993**

İZMİR - 1998

**İÇİNDEKİLER**

<b>Giriş</b>	<b>1-3</b>
<b>Genel Bilgiler</b>	<b>4-32</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	<b>33-34</b>
<b>Bulgular</b>	<b>35-43</b>
<b>Tartışma</b>	<b>44-51</b>
<b>Sonuç</b>	<b>52-53</b>
<b>Şekiller</b>	<b>54-64</b>
<b>Kaynaklar</b>	<b>65-70</b>

## GİRİŞ

Meme kanseri tüm dünya kadınları arasında en sık görülen malign tümör olup, Avrupa'da yılda 180.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise yılda 182.000 yeni olgu saptanmaktadır (1). Hastalık özellikle ABD ve Kuzey Avrupa ülkelerinde büyük bir toplum sağlığı sorunudur. Amerikalı bir kadının yaşam süresi boyunca meme kanserine yakalanma riski %10, meme kanserinden ölüm olasılığı ise %3 olarak hesaplanmıştır(2).

Meme kanseri insidansında 1950 yılından beri sürekli yükselme olmuş ve mammografinin daha çok kullanılması nedeni ile bu yükselme 1980'den sonra daha da hızlanmıştır. İnsidans yılda %1 oranında artmakta ve yüzyılın sonunda bu oranın daha da artacağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle meme kanseri giderek büyümekte olan bir problemdir ve bu alanda araştırmalar görülmemiş bir hızla sürdürülmektedir.

Hastada meme kanseri varlığının saptanması kadar, meme kanseri olduğu bilinen bir hastanın takibi de çok önemlidir. İzlemde lokal nüksler, aksilla lenf bezlerine yayılım ve metastazların saptanması önem verilmesi gereken konulardır.

Meme kanseri daha çok kemik ve akciğere metastaz yapmaktadır. Bu metastazların varlığı prognozu önemli ölçüde etkilemekte, mortalite ve morbidite oranı artmaktadır. Metastatik meme kanserinde ilk kemoterapi (KT) uygulanmasından sonra hastaların ortalama yaşam süresi çalışmaların çoğunda 18-24 ay olarak bildirilmektedir. Bu açıdan Nükleer Tıp yöntemleri kemik metastazlı meme kanseri hastalarının saptanması ve dolayısı ile tedavi ve prognozun belirlenmesinde değerli bir yere sahiptir.

Tc-99m-Metilen Difosfonat (MDP) kemik sintigrafisi ile iskelet sistemi metastazları radyografik yöntemlerden daha önce saptanabilmektedir. Maddenin rahat bulunabilirliği, ucuzluğu, uygulanmasını kolay oluşu ve sensitivitesinin yüksekliği dolayısı ile MDP-kemik sintigrafisi meme kanserli hastaların kemik metastazı araştırmasında rutin uygulanan ve güvenilir bir tarama testi olmuştur. Ancak travmatik, enflamatuvar ve dejeneratif lezyonlarda da radyofarmosötik konsantrasyonu artmakta ve spesifisite düşmektedir. Bu açıdan radyografik yöntemler (X ray) sensitivitesi düşük olmakla birlikte, spesifisitesi kemik sintigrafisinden yüksek olduğu için değer kazanmaktadır.

Tümör tarafından kemiğin kortikal veya medüller bölümünün tutuluşu terapötik ve prognostik açıdan önemlidir (3). Ayrıca metastatik kemik hastalığının primer olarak kemik iliğinden başladığı düşünülmektedir (4). Böylece kemik iliği tutulumunun tespiti ile kemik metastazlarının erken evrede saptanması mümkün olabilmektedir.

Posterior iliak krest kemik iliği aspirasyonu ve kemik biopsisi kemik iliği metastazı hakkında histolojik kanıt sağlar, ancak invaziv bir metoddur. Ayrıca kemik iliğinin yalnız küçük bir bölümü değerlendirilebilir.

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), kemik ve kemik iliği metastazlarını göstermede çok sensitif bir yöntemdir. Ancak pahalı oluşu uzun imajlama zamanı gerektirmesi ve spesifisitesinin düşük olması nedeni ile kemik iliği tarama testi olarak kullanılması uygun değildir.

Radyokolloid sintigrafisi, tüm vücut kemik iliğinin non invaziv yolla incelenmesine olanak sağlamaktadır. Ancak bu yöntem ile yalnız retiküloendotelial komponent izlenebilmekte ve karaciğer, dalak aktivitesi çok baskın olmaktadır.

Son yıllarda Antigranülosit Monoklonal Antikor (AGMoAb) sintigrafisi ile tüm vücut kemik iliği yüksek imaj kalitesi ile görüntülenebilmektedir. Antigranülosit Monoklonal Antikorlar Tc-99m ile işaretlenebilmesi nedeni ile ideal radyofarmasötik özelliklerine sahiptir. Bu sintigrafide kemik iliği metastazları soğuk alanlar şeklinde göze çarpmaktadır.

Ayrıca son yıllarda, Tc-99m Dimerkapto Süksinik Asit (DMSA) (V)' in iskelet sistemi metastazlarını göstermede başarılı bir yöntem olduğu bildirilmekte, DMSA V' in kemik metastazlarını kemik iliği tutuluşu yolu ile gösterilebileceği savunulmaktadır.

Bu çalışmada, kemik sintigrafisinde pozitif bulguları olan meme kanserli hastalara radyolojik yöntemler uygulanarak metastatik hastalık ve dejeneratif süreç ayrımı yapıldı . Daha sonra Tc-99m AGMoAb ve Tc-99m DMSA (V) sintigrafileri çekilerek bu yöntemlerin meme kanserli hastalarda kemik metastazlarının takibinde Tc-99m MDP kemik sintigrafisine katkıları araştırıldı.

## **GENEL BİLGİLER**

Meme kanseri insidansında 1950 yılından beri sürekli yükselme olmuş ve mammografinin daha çok kullanılması nedeni ile bu yükselme 1980' den sonra daha da hızlanmıştır. Bu nedenle, bu konuda yapılan araştırmalar da gün geçtikçe artmakta ve önem kazanmaktadır.

### **Meme kanseri riskini artıran faktörler:**

- Ailede meme kanseri öyküsü
- Selim meme hastalığı öyküsü
- Daha önce meme kanseri geçirmiş olmak
- İyonizan radyasyon etkileri
- Menarş yaşının küçük, menopoz yaşının büyük oluşu
- İlk doğum yaptığında yaşın büyük oluşu
- Doğum yapmamış olmak
- Beyaz ırktan olmak
- Sosyoekonomik durumun yüksek oluşu

Bu risk faktörlerinin bir çoğunu değiştirmemiz mümkün olmadığından, meme kanseri mortalitesi , ancak erken tanı ile azaltılabilmektedir. Tarama yöntemleri bu nedenle çok önem kazanmaktadır.

### **Asemptomatik kişilerin taranması:**

Bu basamakta amaç, asemptomatik kişilerin tarama yöntemleri kullanılarak incelenmesi ve bu yolla meme kanserinin erken evrede teşhis edilmesidir. Bunlar:

#### ***Kişinin kendi kendini muayenesi***

20 yaşından itibaren her ay düzenli meme muayenesi önerilmektedir.

### ***Hekim tarafından muayene***

Genel olarak fizik muayene bulgularının hastaların % 60-85 inde doğru sonuç verdiği belirlenmiştir. Özellikle, memenin involüsyona uğradığı yaşlı hastalarda palpasyon ile küçük lezyonlar teşhis edilebilmektedir. Ancak meme kanserinin bulgu ve semptomları her zaman belirgin olmadığından her 5 vakadan birinin gözden kaçtığı iddia edilmektedir. Ayrıca genç bayanlarda, tümör çevresindeki meme dokusunun yoğun oluşu (dens meme) ve tümörün daha diffuz büyüme paterni göstermesi nedeni ile fizik muayenede kitle gözden kaçabilir. Bu nedenle fizik muayene tarama yöntemi olarak tek başına yeterli değildir.

### ***Mammografi***

Klinik olarak palpe edilemeyen meme kanserinin, erken evrede teşhisinde en etkili ve ucuz tarama yöntemi mammografidir. Özellikle modern mammografi ünitelerinin kullanılması ile lezyon dedeksiyonu birkaç mm' ye kadar yükselmektedir. Amerikan serilerinde palpe edilemeyen lezyonlar için pozitif prediktif değer % 10-24 , Avrupa serilerinde ise % 30-75 olarak bildirilmiştir. Yalnız negatif oran % 10-24 arasında değişmektedir. Bu orana rağmen, tarama yöntemi olarak mammografiye alternatif bir yöntem geliştirilememiştir.

Klinik çalışmaların vardığı sonuçlara göre, mammogramı normal bulunan asemptomatik kadınlarda, kanser tanısında meme ultrasonografisinin (USG) yeri yoktur. Ancak nadir de olsa yalnız USG ile saptanan vakalar da vardır.

MRG' nin de klinik ve mammografik olarak gizli kanserleri saptayabileceği gösterilmiştir. Ancak her yerde uygulanabilmesi ve ucuz oluşu nedeni ile bu tür hastalarda USG tercih edilmektedir.

## **Memede saptanan kitlenin ayırıcı tanısı**

Mammografi meme kanseri teşhisinde sensitif bir yöntemdir, ancak benign ve malign lezyonların ayırımında yöntemin başarısı sınırlıdır. Mammografi için bildirilen sensitivite % 55-94, spesifisite ise % 88-99 arasındadır. Mammografide morfolojik spesifisite yetersiz olduğu için birçok benign meme lezyonuna biopsi uygulanmaktadır. Biopsi, kesin histopatolojik tanı sağlamasına rağmen, hastada önemli ölçüde anksiyete yaratmaktadır. Ayrıca neden olduğu kozmetik değişiklikler ve uygulamanın ekonomik tutarı da önemlidir. Bu nedenle meme biopsisinden en çok yarar görecektir kişilerin seçiminde yardımcı noninvaziv yöntemler önem kazanmaktadır. Bu alanda nükleer tıp yöntemleri olarak sintimammografi (TI-201, MIBI) ve PET (FDG) umut vericidir.

## **Meme Karsinomunun patolojik tipleri**

***İnsitu (noninvaziv) meme kanseri:*** Meme kanserine gidişte, lokalize bir erken dönemdir. Uygun tedavi ile prognozu çok iyidir. Mammografinin yaygınlaşması ile birlikte insitu meme kanserlerinin tanısı daha sık konmaktadır. Lobüler karsinoma insitu ve duktal karsinoma insitu olmak üzere iki histolojik tipi mevcuttur.

***İnvaziv duktal karsinom:*** Memede en sık görünen invaziv karsinomdur (% 75) (4). Tipik olgularda tümör düzensiz sınırlı, kesit yüzeyi sert, pürtüklü nitelikte olup, çevre stromaya doğru ince uzantılar oluşturur. Büyüklükleri arttıkça aksilla lenf bezlerinin pozitif olmasına, yani daha kötü prognoza yol açar. Tümörün boyutu birkaç milimetre ile çok büyük kitleler arasında değişiklik gösterir.

***İnvaziv lobüler karsinom:*** Sıklığı çeşitli serilerde % 1-20 arasında bildirilmektedir (5). İnvaziv meme karsinomlarının insisi bir varyantıdır. İnvaziv

duktal karsinomlara göre çevre doku sınırları daha düzensizdir. Boyutları çok değişkendir. Multifokalite, multisentrisite ve bilateralite sıklığı invaziv duktal karsinomlara göre daha yüksektir.

**Medüller karsinom:** 50 yaşından küçük kadınlarda daha sık gözlenir. Çevre dokuyu itercesine gelişir ve nekroz-kanama alanları sıktır. Makroskopik olarak fibroadenom ile karışabilir. Tümör çevre meme dokusuna invazyon göstermez.

**İnvaziv papiller karsinom:** Memenin papiller tümörleri genellikle insitu tümörlerdir. İnvaziv papiller karsinomlar çok seyrekdir. Daha çok post menopozal kadınlarda görülür. Bir çok olguda beraberinde papiller veya kribriform tipte insitu duktal karsinom vardır.

**Tübüler karsinom:** Meme karsinomlarının % 0,5-10' unu oluşturur. Makroskopik olarak, tipik invaziv duktal karsinom ile aynı görünüme sahip, ancak genellikle küçük tümörlerdir. 2 cm' den küçüktürler ve ortalama çapları genellikle 1 cm kadardır. Sert kıvrımları ve düzensiz sınırları malignite kuşkusu doğurur.

**Paget karsinomu:** Özel bir morfolojik tip olmayıp, karakteristik klinik özelliğe sahip bir tümördür. Meme karsinomlu hastaların % 1-2' sinde görülür. Genellikle insitu duktal karsinom ile ilişkilidir. Meme başında kısmen krutlu, ekzematoid lezyon şeklinde görülür. Daha sonra areolayı tutabilir, ancak seyrek olarak bir kaç cm' yi geçer.

## **EVRELEME**

Evreleme, hastaları hastalıklarının yayılma derecesine göre gruplara ayırma işlemidir. Böylece gerek tedavi planının yapılmasında, gerek prognoz

taininde ve gerekse tedavi için uygulanan çeşitli yöntemlerin etki farkını ortaya koymada en güvenilir yoldur.

Evreleme, ya radyolojinin de eşlik edebileceği klinik bulgulara göre (klinik evreleme) ya da ameliyatta çıkarılan dokunun histopatolojik durumuna göre (patolojik evreleme) yapılır. Günümüzde hemen her yerde Tümör-Nodül-Metastaz (TNM) sistemi ile klinik evreleme yapılmaktadır. Buna göre:

**Primer tümör = T**

**T<sub>0</sub>**- Primer tümör bulgusu yok

**T<sub>is</sub>**- Tümör bulgusu olmayan Paget hastalığı

**Insitu tümör**

**T<sub>1</sub>**- Tümör 2 cm' den küçük

**T<sub>2</sub>**- Tümör 2-5 cm arasında

**T<sub>3</sub>**- Tümör 5 cm' nin üzerinde

**T<sub>4</sub>**- Tümörün boyutu ne olursa olsun deri yada toraks duvarına doğrudan ulaşmış

**Bölgesel lenf bezleri = N**

**N<sub>0</sub>**- Bölgesel lenf bezi metastazı yok

**N<sub>1</sub>**- Aynı taraf koltuk altında bir ya da daha fazla mobil lenf bezinde metastaz

**N<sub>2</sub>**- Aynı taraf koltuk altında bir ya da daha fazla lenf bezinde metastaz fakat bu lenf bezleri birbirlerine ya da etraf dokulara yapışık.

**N<sub>3</sub>**- Tümörün bulunduğu taraftaki mammaria interna lenf bezi grubuna metastaz

**Uzak metastazlar = M**

**M<sub>0</sub>**- Uzak metastaz yok

**M<sub>1</sub>**- Uzak metastazlar mevcut

(Supraklavikular lenf bezlerindeki metastazlar uzak metastaz olarak nitelenir)

**TNM' ye göre evreleme**

**Evre 0:** T<sub>is</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 1:** T<sub>1</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 2a:** T<sub>0</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>1</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 2b:** T<sub>2</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 3a:** T<sub>0</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>1</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>2</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> M<sub>0</sub>

T<sub>3</sub> N<sub>2</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 3b:** T<sub>4</sub> Herhangi N M<sub>0</sub>

Herhangi T N<sub>3</sub> M<sub>0</sub>

**Evre 4:** T ve N ne olursa olsun M<sub>1</sub> olan tüm hastalar

## **PROGNOZ**

Meme kanseri tanısı, hem hasta hem de hekim için bir çok soruyu beraberinde getirmektedir. Hangi tedavilerin hangi bileşimde ve hangi sırayla, özellikle de hangi hastaya uygulanacağı en önemli sorulardır. Doğal seyri çok değişken olan meme kanserinde nüks riskini hesaplayabilmek ve kötü seyirli hasta alt gruplarını belirlemek için, biyolojik işaretleyicilere ihtiyaç vardır.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan, standart prognostik faktörler şunlardır:

- a. Aksiller lenf nodu durumu**
- b. Histolojik alt tip**
- c. Tümör büyüklüğü**
- d. Nükleer ve histolojik grade**
- e. Östrojen ve progesteron reseptör durumu (ER ve PR)**
- f. Proliferasyon ölçümleri**

**a. Aksiller lenf nodlarında metastatik tutulum, primer meme kanserli hastalarda bilinen en güçlü prognostik faktördür. Ancak tutulan nod sayısı ile klinik seyir arasında doğrudan ilişki olduğu belirlenememiştir.**

**b. En sık rastlanan meme kanseri tipleri, invaziv duktal ve invaziv lobüler karsinomdur. Invaziv duktal karsinomlu hastalarda aksiller nod tutulumu daha çok ve buna bağlı olarak klinik seyir daha kötüdür (6).**

**c. Nod (-) hastalık alt grubunda en güçlü ve tutarlı prognoz belirleyici tümör büyüklüğüdür. Tümör büyüdükçe hastalık nüksünün arttığı ve klinik seyirin kötüleştiği bilinmektedir (7).**

d. Nükleer grade önemli prognostik faktörlerden biridir. En önemli sorun kişiler arası yorum farkıdır. Doku kesitlerinde tümör nekrozu görülmesi ve peritümöral vasküler invazyon olması, kötü prognoz işaretidir.

e. Uzun takipli büyük çalışmalarda, ER (+) hastalarda hastalısız sağ kalımın ER (-) hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir (8). ER (+)' liğinin iyi diferansiye ve diploid olma özelliğini yansıttığı düşünülmektedir. PR ölçümlerinin ise sağ kalım konusundaki bilgilere katkısı bilinmemektedir. Teorik olarak östrojen uyarılması ile oluştuğu için PR, ER işleme yolunun sağlam olduğunun bir göstergesidir.

f. Meme kanserinin gelişiminde büyüme fraksiyonu ya da proliferasyon yeteneği önemlidir. Mitotik indeks, timidin işaretleme indeksi gibi ölçümlerle proliferasyon derecesi değerlendirilebilir. Bu ölçümlerde en önemli sorun yöntem standardizasyonunun olmamasıdır.

## **METASTATİK MEME KANSERİ**

Adjuvan sistemik tedavi protokolleri meme kanserli kadınların yaşam süresini uzatmaktadır. Ancak yine de tüm meme kanserli hastaların 1/3' ünden fazlası sonunda metastatik hastalıktan ölmektedir. Metastatik meme kanserinde ilk kemoterapi uygulamasından sonra hastaların ortalama yaşam süresi 18-24 ay olarak bildirilmektedir. Ayrıca metastaz gelişim süresi ile primer tümör büyüklüğü arasında, ilişki saptanmıştır (9). Tanı ile ilk uzak metastaz arasındaki ortalama süre nod (-) hastalıkta 69 ay, 1-3 nod (+) hastada 43 ay, 4' den fazla nod (+) hastada 30 ay, grade 1 tümörlerde 65 ay, grade 2' de 44 ay ve grade 3' de 21 ay olarak bildirilmiştir (9). Kısaca metastaz gelişimi için geçen süre, evre ve tümör grade derecesi tarafından belirlenmektedir.

Mevcut tedavi protokolleri ile metastatik meme kanseri tam şifa bulmamakla birlikte, hastaların % 10'u, 10 yıldan fazla yaşayabilmektedir. Tedaviye alınan yanıt çok çeşitlidir. Yumuşak doku ve kemik metastazı olan hastalar, hormonal tedavilere yıllarca yanıt verebilirken, visseral metastazı olanlarda, en etkili kemoterapi rejimlerine rağmen hastalık hızla ilerleyebilmektedir.

Meme kanseri metastazları en sık kemik, akciğer ve karaciğerde görülmektedir. Ayrıca plevra, sürrenal, böbrek, dalak, over, periton ve deri metastazları bildirilmektedir.

## **KEMİK METASTAZLARI**

Meme kanserinde kemik metastazı, akciğer ve karaciğer metastazından fazladır. Yapılan otopsi çalışmalarında kemik metastazı %20-50 arasında bulunmuştur. Ancak son zamanlardaki araştırmalarda bu oran artmaktadır ve bazı çalışmalarda kemik metastazı oranı %77 olarak bildirilmiştir (10). Bu farklılık röntgenografi kullanılışındaki artış ve son zamanlarda otopsi çalışmalarının fazlalaşması ile açıklanabilir. Ayrıca en az şüphelenilen bölgeleri de içeren total röntgenografi çalışmaları ile kemikte metastatik depozisyonun çok sık olduğu görülmüştür.

Meme kanserinde kemik metastazları sıklığı şu şekildedir :

Kafa		% 4.9
Spinal vertebra;	servikal	%1.28
	torasik	%4.6
	lomber	%20.6
Pelvis		%33

Femur	%11
Omuz	% 5
Kosta	%13
Humerus	% 2

Kemik metastazlarının en sık görülen semptomu, ağrıdır. Ağrı haftalar ve aylar içinde yavaş yavaş yerleşir ve giderek artar. Ağrı mekanizmaları; tümörün genişlemesi ile periostun gerilmesi, zayıflayan kemiğin mekanik stresi, tümörün bir siniri sıkıştırması ya da kemiğin doğrudan yıkımı ve kollapsı ile açıklanmaktadır. Kemik metastazları ile birlikte ağrı, patolojik kırıklar, nörolojik defisitler ve immobilité hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir.

Kemik metastazları hem osteoblast, hem de osteoklastların proliferasyonu ile karakterizedir. Bu metastazların %80' inin osteolitik tipte olduğu bilinmektedir. Osteoblastik + osteoklastik mix tip veya pür osteoblastik tip de olabilir. Osteoklastik (pür destrüktif) tipte olanların daha malign histolojik yapıda olduğu düşünülmektedir (11). Ayrıca osteosklerotik metastazların avasküler, osteolitik metastazların ise vasküler olduğu bulunmuştur (12).

### **Kemik Metastazlarının Patogenezi**

Metastaz; primer tümörden, tek hücre veya hücre kolonilerinin çevresindeki vasküler ve lenfatik kanalları penetre ederek lokal invazyon göstermesi ile başlar. Bu malign hücreler lenfatikler veya sirkülatuvar sistem ile taşınır. Lenfatik içindekiler lenf nodlarına dökülerek proliferolurlar ve lenf nodu metastazları oluşur. Kan içinde olanlar ise uzak organ ve doku metastazlarından sorumludur (13).

Meme, prostat, tiroid, akciğer ve böbrek kanserleri osteotropizm gösterirler ve koloni halinde sirkülasyonda dolaşarak kemiğe gidip orada implante olurlar (14). İmplantasyondan sonra gelişmeleri yeterli kan akımı sağlanmasına bağlıdır (15). Kapiller damar ağı zengin ve kan akımı yavaş olan kemik iliği bunun için ideal bir ortamdır. Kemiğe ulaşan tek veya koloni halindeki kanser hücreleri kemik vasküler yapısı aracılığıyla kemik iliğine ulaşır. Burada medüller kavite ile Volkman ve Haversian kanallar arasındaki anatomik yapı içinde büyümeye başlarlar (16).

Medüller arter, tek tabakalı sinüzoid ve kortikal kapillerlere dallar verir. Bu kapillerlerde, endotel hücreleri gibi bazal membran yoktur ve permeabilite yüksektir (17). Böylece tümör medüller aralıkta gelişir ve kemik iliği kavitesini hasara uğratar. Ya da korteks erozyonu yaparak epidural aralıkta ilerleyebilir. Bu iki süreç birbirinden bağımsızdır.

Ayrıca, paravertebral venöz sistemde kemik iliği sinüzoidlerine retrograd kan akımı gerçekleşmektedir. Bu da mikroanatomik vasküler yapısı metastaz gelişimine uygun olan kemik iliğinin duyarlılığını artırır.

İskelet sistemi metastazları nadir de olsa yalnız kortikal tutuluş gösterebilirler. Korteks iki ayrı yerden kan alır ve anastomozlar yapar. Bunlar; 1-Nutrient arter 2-Endosteal ve periosteal vasküler akımdır. Nutrient arter kemik iliğini de besleyen arterdir (18). Ancak kortikal metastaz, endosteal ve periosteal vasküler akımdan tümör embolisi yolu ile de oluşabilir. Kortikal metastaz gelişiminde uzun kemik diafizi primer bölgedir. Çünkü kortikal metastazların bağlı olduğu kan akımı orta bölümde maksimumdur. Ayrıca kortikal metastazlar hemen her zaman litik özelliktedir.

Sonuç olarak, iskelet sistemi metastazlarının başlangıç yeri genellikle kemik iliğidir, daha sonra kortikal kemiğe yayılım olur. Zaten kemik metastazlarının aksiyel iskelette, apendiküler iskelete göre çok daha sık görülmesi bu yayılım yolunu desteklemektedir. Yalnız kortikal metastaz nadir görülen bir bulgudur.

## **KEMİK METASTAZLARININ SAPTANMASINDA KULLANILAN YÖNTEMLER**

### **1-Laboratuvar yöntemler**

#### **a- Alkale Fosfataz (ALP)**

Osteoblastlar osteoid kalsifikasyonundan sorumludur ve bu proses esnasında büyük miktarda ALP salgırlar. Böylece ALP serum kan konsantrasyonu osteoblastik aktiviteyi yansıtır. Ancak spesifik kemik izoenziminin değerlendirilmesi gerekir. Böylece ALP yüksekliği osteoblastik metastazlarda beklenen bir bulgudur. Ayrıca tedaviye yanıt anında ALP yüksekliği gözlenebilir. Ne var ki, meme kanserli hastalarda ALP değeri değişken bulunmuştur ve sensitivitesi düşüktür (19).

#### **b- Serum Kalsiyumu (Ca ++)**

Kemikte osteolitik değışikliğe bağı idrar Ca ekskresyonunun arttığı bildirilmektedir. Ancak osteolitik değışikliğe bağı hiperkalsemi nadir bir durumdur ve metastatik meme kanserli hastalarda tespit edilememiştir (19). Önemli olan nokta ise, meme kanserli kemik metastazlı hastalarda akut hiperkalsemi gelişirse, bunun acil tedavi edilme gerekliliğidir (20).

### c- Tümör markırları

Meme kanserinde en yaygın kullanılan tümör markırı karsinoembriyjenik antijen (CEA)' dır. Ancak metastatik meme kanserinde CEA yüksekliği %50-80 oranında bulunmakta ve varyasyon göstermektedir. Meme kanserinin kemik metastazında CEA artışının yalnız %7 vakada olduğunu bildiren araştırmalar da vardır (21). Ayrıca kronik karaciğer yetmezliğinde, diyabette ve bazı bilinmeyen vakalarda yanlış pozitif bulgular saptanmıştır. Sigara içenlerde de serum CEA değerı içmeyenlere göre daha yüksek bulunmuştur (21).

Primer veya metastatik meme kanserli hastalarda karbonhidrat antijeni (Ca15-3) seviyeleri, CEA'ya göre belirgin derecede daha sensitif bulunmuştur (21, 22). Çoğu çalışmada metastatik meme kanserinde Ca15-3 artış oranı %80-90 arasında bildirilmektedir (23). Serum Ca15-3 seviyesi sigara içiminden etkilenmez ancak diabet, karaciğer yetmezliği ve bazı bilinmeyen nedenlerden dolayı Ca15-3 seviyelerinde de yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir.

Serum Ca15-3 seviyesi metastaz sahasına göre değişiklik göstermez. Kemik metastazlarında olduğu kadar, akciğer ve karaciğer metastazlarında da yüksek değerler bulunmaktadır. Ayrıca soliter metastaz ile multipl metastazlar arasında, serum Ca 15-3 düzeylerinde farklılık bulunamamıştır (23).

CEA takipleri Ca 15-3 takiplerine eklendiğinde klinik takipteki diagnostik sensitivite %10 artmaktadır.

### **2- Kemik İliği Biyopsisi**

Posterior iliak krestten aspirasyon ve histolojik değerlendirmeye dayalı invaziv bir yöntemdir. Yaygın kemik iliği metastazlarında kesin teşhis koydurur ancak fokal kemik iliği tutuluşları, tek bir bölgeden yapılması ve küçük doku volümü alınabilmesi nedeniyle gözden kaçabilir (24,3). Genellikle biyopsi

yapıldığında tutulan bölge bilinmediği için pozitif sonuç azdır. Ancak tüm bu limitasyonlara rağmen, kemik iliği biyopsisinin prognostik değeri vardır. Pozitif kemik iliği biyopsisi kemikte erken relaps ve yüksek ölüm riski ile bağlantılıdır (25,26).

### **3-Radyolojik Yöntemler**

*a- Röntgenografi (X-ray) :* İskelet sistemi metastazları ancak %50'nin üzerinde kemik mineral kaybına yol açtıkları zaman X-ray ile teşhis edilebilir. Bu yüzden (+) kemik sintigrafisi olan hastaların %30-50'sinde X-ray henüz (-) 'tir. Bu nedenle röntgenografi özellikle meduller iskelet sistemi metastazlarında insensitiftir.

X-rayde iki tip metastatik patern izlenmektedir:

1- Litik Patern- En sık meme akciğer, tiroid, renal, adrenal ve gastrointestinal sistem (GIS) karsinomlarında gözlenir. Dansite azalması, malign hücre tarafından kemik destrüksiyonu veya osteoklast stimülasyonu ile kemik rezorpsiyonuna bağlıdır. Lezyon sınırlarının yayılımı metastazın agresifitesini yansıtır. Dar geçiş zonu olan lezyonlar daha az agresiftir. Metastaz medullada ise endosteal ve subperiosteal dalgalanma, çizgilenme gözlenir. Kortikal defekt varsa periost içinde dalgalanma olur.

2- Sklerotik Patern- Genellikle prostat karsinomunda izlenir. Akciğer, mesane, GIS, medullablastom ve meme kanserinde de görülebilir. Skleroz osteoblast aktivitesine bağlıdır. Ancak trabekula kalınlaşması ile birlikte olan iyileşme cevabına bağlı da olabilir. litik metastaz çevresinde tedaviden sonra görülen skleroz, iyileşme cevabını yansıtır. Sklerotik metastazlar genellikle nodüler, yuvarlak ve iyi sınırlıdır.

### *b- Bilgisayarlı Tomografi (BT)*

Kemik destrüksiyonu ve sklerotik depozitler BT ile kolayca ayırd edilebilir. BT vertebra metastazlarında radyografiden daha sensitiftir, ancak tüm vertebral kolonun BT ile incelenmesi pratik bir yöntem değildir. Bu yüzden kemik sintigrafisi pozitif, radyografisi negatif olan lokalize alana BT yapılması uygun olur. Kemik sintigrafisi pozitif, X-ray negatif olan meme kanserli hastaların %50'sinde BT ile metastaz olduğu saptanmıştır (27).

Ayrıca kemik sintigrafisi negatif veya dejeneratif hastalık lehine olan, ancak kemik ağrısı veya nörolojik defisit gibi fokal depoziti düşündürecek klinik bulguların devam ettiği hastalarda, BT endikedir. Kemik sintigrafisi çok agresif tümörlerde negatif olabilir ya da metastaz kendini aktivite azalması şeklinde gösterebilir. Bu gibi durumlarda pozitif sintigrafinin saptanması kolay değildir. Yumuşak doku kitlesinin ve sinir kompresyonunun da değerlendirebilmesi açısından bu hastalara BT yapılmalıdır.

BT'de vertebral kolonda izlenen metastaz lehine bulgular;

- Kortikal kemikte kesinti olması
- Fokal meduller trabeküler kayıp
- Başka bir patoloji ile uyumlu olmayan fokal meduller skleroz
- Kemik destrüksiyonu ile birlikte yumuşak doku kitlesi

### *c- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)*

X-ray ve BT ile karşılaştırılınca MRG'nin kemik metastazlarını göstermede bir çok avantajı olduğu bilinmektedir. Bunlardan birincisi, BT ile elde edilen transvers imajlara ek olarak MRG ile sagittal ve koronal görüntülerin de alınabilmesidir. İkincisi, MRG'de yumuşak dokular arasındaki kontrastın BT'den daha fazla olmasıdır. Üçüncüsü ise MRG'nin iyonize radyasyon

gerektirmemesidir. Ancak tüm bu avantajlara karşın MRG, pahalı ve uzun imajlama zamanı gerektiren bir yöntemdir.

Kortikal kemiğin solit yapısı MRG' de hiç sinyal vermez ve imajlarda siyah görünür. Yağ ve eritropoetik kemik iliği güçlü sinyal verir. Böylece kemik ve kemik iliği MRG' de, X-ray ve BT'den farklı görüntü verir. Çünkü solid kemik matriksi BT ve X-ray'de parlak izlenir. MRG' de, normal kemik iliği ile karşılaştırınca T1 imajlarında metastaz ya da primer tümör hipointens (karanlık) görünür. T2 imajlarında normal kemik iliğine göre izointens veya hiperintensdir. STIR imajlarında ise fokal lezyonlar yağ sinyallerinin supresyonu sonucu parlak gözlenir ve kırmızı-sarı kemik iliğinden kolayca ayırdedilebilir.

MRG' de vertebral metastaz paternleri; vertebral metastazların anatomik lokalizasyonları ve ayırıcı tanısı özellikle meme kanserli hastalarda üzerinde durulan bir konudur. MRG ile yapılan çalışmalarda vertebra metastazlarının sıklıkla vertebra gövdesinde olduğu görülmüştür. Bu bulgu, röntgenografide metastazlar için beklediğimiz primer pedikül tutulumuna ters düşmektedir. Ayrıca posterior vertebral bölgenin metastaz tarafından daha sık tutulduğu izlenmiştir. Bu da vertebranın posterior bölgesinin, vertebral venöz pleksusla daha yakın ilişkide olduğunu destekleyen bir bulgudur (29, 30). Bu durumda, vertebral metastazların ilk olarak posterior vertebra gövdesinden başlayacağı düşünülmektedir.

Özellikle kemik iliği metastazlarında MRG çok sensitif olmasına rağmen, spesifitesi düşüktür. Tümör, enflamasyon ve enfeksiyon kemik iliğinden gelen relaksasyon zamanını aynı derecede değiştirdiği için benzer görüntü verirler. Ayrıca aplastik anemi ve hemolitik kemik iliği adacıkları MRG'de metastaz gibi sinyal verir (28).

BT' de olduğu gibi, tüm iskelet sisteminin MRG ile izlenmesi zaman ve maliyet açısından uygun bir yöntem değildir. Vertebral kolon sagittal planda, pelvis ve femur üst bölgeleri koronal planda kolay izlenir. Kosta metastazlarını ise MRG'de görmek zordur. Kostalarda kırmızı kemik iliği azdır ve solunum hareketlerine bağlı olarak uygun imajlama planı elde edilemez (28,29).

Bu nedenlerden dolayı MRG' nin kemik ve kemik iliği metastazlarında tarama amaçlı kullanımı uygun değildir. Şüpheli yanlış negatif ve pozitif kemik sintigrafisi olan lezyonlarda ve biyopsi alınması amacıyla MRG yapılabilir.

Özet olarak kemik ve kemik iliği metastazlarında MRG :

- Avantajları:
- Sensitivitesinin çok yüksek olması
  - Anatomik detay ve yumuşak dokular arasındaki kontrastın çok iyi olması
  - Transvers, sagittal ve koronal görüntülerin alınabilmesi
  - İyonize radyasyon gerektirmemesi

- Dezavantajları:- Enfeksiyon, enflamasyon ve benzeri vakalarda spesifitesinin düşük olması
- Kosta metastazlarının iyi değerlendirilememesi
  - Uzun zaman alışı ve maliyetin yüksek oluşu nedeniyle tarama testi olarak kullanılamamasıdır.

#### **4-Sintigrafik Yöntemler**

##### **a-Kemik sintigrafisi:**

Kemiğin kimyasal yapısı organik ve inorganik olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnorganik kısmını yani mineraller, tüm kemik dokusunun üçte ikisini oluşturur ve esas olarak hidroksiapatite çok benzeyen bir kalsiyum fosfat kompleksinden meydana gelir. Geri kalan inorganik kısım ise daha çok genç

kemik dokusunda bulunan amorf kalsiyum fosfat ve kalsiyum karbonat, sitrat florür, magnezyum ve sodyum gibi minerallerdir. Organik kısım osteoblast, osteoklast, kollojen, mukopolisakkarit, glikoproteinler, keraton sülfat ve hyalüronik asit gibi glikozaminoglikanlardan oluşur.

Günümüzde kullanılan kemik sintigrafisi ajanları Tc99m ile bağlı fosfat bileşikleridir. Fosfat bileşiklerinin kemik yüzeyindeki hidroksiapatitte bulunan kimyasal bağlarla absorbe edildiği ve bu yolla Tc99m ve kalayın serbestleşmesine yol açtığı, bunların da ayrı ayrı ya da beraberce kemiğe bağlandıkları düşünülmektedir. Bir başka düşünceye göre de Tc99m pirofosfat bileşiklerinin hidroksiaptitden daha çok immatür kollojene bağlandığı öne sürülmektedir. Radyofarmosetiğin kemikte tutulumunu etkileyen diğer önemli iki faktör ise kemik kanlanması ve kemik metabolizma hızı (osteoblastik aktivite miktarı) dır.

Kemik sintigrafisinde en sık kullandığımız fosfat bileşiği Tc99m ile bağlı metilen difosfonat (MDP) dir. İskelet sistemi metastazlarının saptanmasında ve takibinde Tc99m-MDP kemik sintigrafisinin yeri ve önemi tartışılmazdır. Metastazların röntgenografik olarak saptanabilmesi için kemik mineral kaybının %30-70 civarında olması gerekir (31). Ancak osteoblastik aktivite ve kan akımının etkilendiği erken evrelerde sintigrafi pozitif olur. Bu yüzden pozitif kemik sintigrafisi elde edilen hastaların %30-50' sinde X-ray henüz negatiftir. Bununla birlikte %5 kadar hastada kemik sintigrafisi negatif olduğu halde, X-ray pozitif bulunabilir. Bu nadir durum; lezyonun çok yavaş büyüyerek düşük metabolik aktivite gösterdiği durumlarda (tiroid kanseri gibi) veya çok hızlı büyüyerek osteoblastik aktivite cevabının oluşmasına izin vermediği durumlarda (anaplastik kanserler gibi) gözlenir.

Röntgenografik olarak blastik olan bir lezyon, metabolik aktivitesinin düşük olmasına bağı olarak kemik sintigrafisinde izlenemeyebilir. Buna karşılık X-rayde saf litik olarak değerlendirilen bir lezyon kemik sintigrafisinde pozitif bulgu verebilir. Bazen osteoblastik lezyonlardan bile daha yoğun görülen bu aktivite, tümör kenarında daha reaktif cevap oluşmasına bağlıdır.

Kemik sintigrafisi iskelet sistemi metastazlarını göstermede çok sensitif ve tarama amaçlı kullanılan bir yöntem olmakla birlikte, travmatik ve dejeneratif hadiseler, bazı benign lezyonlar gibi osteoblastik aktivite veya kan akımı artışına yol açan tüm olaylarda da pozitif olacağı için spesifitesi düşüktür. Ayrıca kemik metastazlarının öncelikle hematolojik kemik iliğinden başladığı düşünülürse, kortikal tutuluşun olmayıp yalnız medüller metastazların mevcut olduğu erken evrede kemik sintigrafisi yetersiz kalabilir.

Kemik sintigrafisinde saptanan, meme kanserinin iskelet sistemine metastaz paternleri:

Meme kanserinin hematojen (venöz) yolla oluşan ve çoğunlukla aksiyel iskelette izlenen dissemine kemik metastazları paternine ek olarak, bazı bölgesel metastaz özellikleri vardır. Bunlar :

a- En sık görülen patern, bölgesel lenf nodları ile hastalığın bitişik kemiğe lokal invazyonudur. Bu hastaların büyük bir kısmında tümör, internal mammarial lenf zincirini atake ederek, sternumun lezyon tarafında soliter metastaz oluşturur. Nadiren hastalık inferoklaviküler nod lezyonundan proksimal klavikulaya veya midklavikulaya yayılır.

b- Daha az yaygın, fokal meme karsinomu metastazına özgü bir başka bölgesel patern de birbirine bitişik 2-5 proksimal posterior kotu salkım şeklinde tutan ve genellikle bitişik vertebraları asimetric olarak leze eden sintigrafik

metastaz paternidir. Bu fenomen 3. ve 9. kostalar arasında (sıklıkla 5.ve 6. kotlarda) görülür. Lezyonlar daima mastektomi tarafındadır.

Meme kanserinde kemik sintigrafisi taramalarında, bu lokal metastaz paternleri ancak nadiren karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla, hematolojik yolla gelişen aksiyel iskelet tutuluşu izlenmektedir. Ancak lokal metastaz paternleri mevcutsa, bu lezyonlar dissemine yayılımın bir ön belirtisi olarak değerlendirilmemelidir. Bu gruptaki hastalar, hematolojik-dissemine lezyon paterni geliştirmeksizin senelerce bu halleriyle devam edebilirler.

### **KEMİK İLİĞİ SİNTİGRAFİSİ**

*Kemik iliği (Kl) :* a- Hematopoetik kırmızı Kl  
b- Yağlı sarı Kl olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.

Hematolojik hastalıklara ek olarak, primer tümör, metastaz, enfeksiyon ve ilik infarktı gibi bir çok lezyon kırmızı Kl'dan gelişmektedir. Bu yüzden, yaşla birlikte ve hastalık hallerinde olan sarı- kırmızı Kl değişimini iyi bilmek gerekir.

Doğumda tüm kemik iliği hematopoetiktir. Kırmızı kemik iliğinin sarı kemik iliğine dönüşümü distal kemiklerden başlar ve proksimale doğru ilerler. Uzun kemiklerde ise (tibia ve femur gibi) bu dönüşüm orta bölümden başlar ve hem distale hem proksimale doğru devam eder. Adultta hematopoetik kemik iliği yalnız aksiyel iskelet ve humerus ve femurun proksimal parçalarında mevcuttur. Myeloid dokunun diğer bölümleri sarı kemik iliğinden oluşmuştur. Ancak sarı-yağlı kemik iliği hematopoetik doku adacıkları içerebilir (32).

Kemik iliği sintigrafisinde birçok radyoaktif ajan kullanılmaktadır. Bu ajanlar bağlandıkları hücre tiplerine göre dört katagoriye ayrılabilir:

- 1.Retikuloendotelyal imajlama
- 2.Eritropoetik imajlama
- 3.Granülopoetik imajlama
- 4.Bilinmeyenler (33, 34)

Tc99m bağlı kolloidler retikuloendotelial sistem tarafından tutulur. Eritropoetik kemik iliği görüntüleme demir (Fe)52 kullanılabilir. Granülopoetik imajlama ise son yıllarda geliştirilen nonspecific cross-reacting antigen (NCA-95)' e karşı oluşan, monoklonal antikörlerin Tc99m ile bağlanması ile mümkün olmuştur (35). İndium 111 klorürün tam olarak hangi sistem tarafından tutulduğu bilinmemektedir.

## RETİKÜLOENDOTELYAL Kİ GÖRÜNTÜLEME AJANLARI

**KOLLOİDLER** :Kolloidler, retikuloentotelyal sistem (RES) fagositik hücreleri tarafından kandan hızla klire edilir. Bunlar ,karaciğerde Kupfer hücreleri, dalakta fagositik hücreler ve kemik iliğindeki fagositik retikulum hücreleridir. Böylece radyoaktif kolloidal ajanlarla retikuloendotelyal aktivite vizüalize olur.

Kemik iliği sintigrafisinde ilk kullanılan kolloidal ajan Altın -198 dir.Ancak  $\beta$  enerjisi ve yüksek enerjili  $\gamma$  ışınları oluşu nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Bu gün kullanılan ajanlar şunlardır:

### *Tc99m Sülfür Kolloid*

Tc99m-sülfür kolloid(SC), sodyum tiyosülfatın 100-1000 nm çapında sülfür partiküllerine indirgenmesi sonucunda elde edilir. Hematopoetik kemik

iliğinden çok, retiküloendotelyal kemik iliğini gösterir. Normal adultta fonksiyone hematopoetik kemik iliği verilen dozun ancak %0.6' sını tutar (36). Kalan aktivite karaciğer (%80-85) ve dalak (%10) tadır (34).

Aksiyel iskelette torasik ve lumbar vertebralar karaciğer aktivitesi nedeni ile iyi değerlendirilemez. Bu yüzden kolloid dağılımı kemik iliği imajlama için suboptimaldir. Ayrıca sülfür kollidin vücutta dağılımı yüksek oranda kan akımına bağlıdır. Portal hipertansiyon gibi kan akımı bozukluklarında sülfür kolloidin kemik iliği distribüsyonu büyük ölçüde değişir.

Sülfür kolloidin kemik iliği görüntülemeye avantajları ise; ucuz, kolay bulunabilir olması ve çok düşük radyasyon dozu vermesidir. Ayrıca RES hücreleri tarafından çok hızlı uptake' i olur ve kan klirensi çok hızlıdır (3. dakikada verilen dozun % 90' ı kandan klire olmuştur). Böylece background aktivite düşük olur (37).

#### *Tc99m Nanokolloid*

Nanokolloid insan serum albumininden elde edilir. Partiküllerinin %90 dan fazlası 80 nm çapın altındadır. Bu da kemik iliği retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından fagositoz için optimal partikül büyüklüğüdür (38). Sülfür kolloide olduğu gibi, verilen dozun çoğunu karaciğer ve dalak tutar. Ancak nanokolloide hematopoetik kemik iliği tarafından tutulan doz miktarı %15 olup, sülfür kolloide göre daha iyi görüntü sağlanır (SC de bu oran %0.6 idi) (38, 39).

Nanokolloid ile yapılan çalışmalarda, sülfür kolloide göre background / kemik iliği oranının ve üriner aktivitenin daha yüksek olduğu görülmüştür (40). Bu nedenle, karaciğer ve dalak dışındaki bir bölgenin kemik iliği aktivitesini sülfür kolloid ile izlemek daha uygundur. Tüm kemik iliği değerlendirilecek ya

da şüpheli bölge karaciğer ve dalak civarında ise nanokolloid sintigrafisi seçilmelidir.

#### *Tc99m Antimon Kolloid*

Hidrojen sülfid gazından birkaç basamaklı işlem sonucunda elde edilir. Partikül boyu 1-13 nm arasındadır. Bunlar sülfür kolloide göre çok küçük partiküllerdir. Böylece hematopoetik KI tarafından tutulan miktar sülfür kolloide göre 4 kat fazla olur. Tc99m antimon kolloidin %2.5-3' ü kemik iliği, %75' i karaciğer, %6.3' ü dalak tarafından tutulur (36). Kan klirensi yavaştır. Ayrıca önemli olan nokta, antimon kolloidin, kemik iliğinin subendotelyal dendritik fagositik hücreleri tarafından konsantre edilmesidir. Bu hücreler de iskemik olaylara çok duyarlıdır ve kan akımı hasara uğradığı zaman radyokolloid konsantre etme yeteneğini kaybeder. Bu yüzden antimon kolloid daha çok herhangi bir bölgenin vaskülaritesinin araştırılmasında kullanılmaktadır (36).

#### *Tc99m Phytate*

Sn.phytate (inositol hexaphosphate) hazır ticari kit şeklindedir. İntravenöz (IV) verilisinden sonra serum kalsiyumu ile şelat yaparak, RES tarafından temizlenir. 1973 yılında Subramanian tarafından, fonksiyone KI' inde %10-13' ünün tutulduğu düşünülerek kemik iliği ajanı olabileceği söylenmiştir (41). Ancak daha sonra yapılan araştırmalarda kemik iliği tarafından tutulan dozun yalnız %4 olduğu, kalan %96' nın ise kortikal kemikte tutulduğu bulunmuştur. Bu dağılım difosfonat uptake' ine benzer. Ancak sülfür kolloidden çok farklıdır. Sonuç olarak Tc99m-phytate kemik iliği görüntüleme ajanı olarak kullanılmamaktadır (42).

## ERİTROPOETİK Kİ GÖRÜNTÜLEME AJANLARI

### *Radyoaktif demir(Fe 52)*

Fe 52 pozitron yayıcı bir siklotron ürünüdür. Eritropoetik kemik iliğinin görüntülenebilmesi için ideal bir ajandır. Pahalı ve zor bulunabilirliğine karşın, yarı ömrünün sekiz saat olması, üretildikten sonra uzak mesafelere taşınabilmesini sağlar. Ayrıca rölatif uzun yarı ömür, Kİ imajlamanın enjeksiyondan 24 saat sonra yapılabilmesine neden olur. 511 keV olan, pozitron anihilasyonu ile oluşan enerjisi dışında, 165 keV lik diğer bir enerjisi vardır. Kemik iliğine verdiği yüksek doz radyasyon nedeni ile verilecek doz 100-200  $\mu$ Ci ile sınırlı kalır. Bu yüzden imaj kalitesi Tc ajanlarına göre düşüktür. Ancak pozitron emisiyon tomografi (PET) cihazları ile iyi kalitede görüntüler elde edilebilir (32).

Fe 52 ile, kemik iliği ekspansiyonu olan bölgelerde kantitatif eritropoez değerlendirmesi yapılabilir. Diğer bir avantajı da karaciğer ve dalak aktivitesinin olmayışdır.

## MEKANİZMASI BİLİNMEYENLER

### *Indium 111 klorür*

In 111 klorürün tümör ajanı olarak denendiği sıralarda vücut dağılımının kemik iliği lokalizasyonuna uyduğu dikkati çekmiştir. IV enjeksiyondan sonra hızla transferrin ile kompleks oluşturur. Bu yüzden vücut dağılımının Fe gibi olduğu düşünülmektedir (33). Transferrine bağlı In, Fe' e benzer ancak eş olmayan bir mekanizma ile eritroid prekürsörlerinin içine girer. Ancak matür hücreler içinde In uptake' i minimaldir (43). In-111 klorürün % 30' u kemik iliği, % 20' si karaciğer, % 7' si böbrek ve % 1' i dalak tarafından tutulmaktadır (33).

KI normal olan hastalarda In-111 klorür dağılımı, Tc kolloid bileşiklerinde olduğu gibidir. Genital organlar, yumuşak doku, karaciğer, dalak ve böbrek aktivitelerinin olması dolayısıyla In klorür görüntüleri Fe 52 imajlarından çok farklıdır. İlginç bir nokta da 500 rad radyasyona maruz kalmış KI' nde Fe akümüle olmazken, In klorür uptake' i etkilenmemektedir (33).

In 111 klorürün 173 ve 247 keV olan iki foton enerjisi vardır. Yarı ömrü 2.3 gün olan bir siklotron ürünüdür. Uzun fiziksel ve biyolojik yarı ömrü nedeni ile hastanın aldığı radyasyon dozu yüksektir. Bu yüzden düşük dozda kullanılmaktadır(1-5mci)(43). Ayrıca kan klirensi yavaş ve vücuttan ekskresyonu minimumdur. 10 gün sonra verilen dozun %11' i idrar %4' ü feçes ile atılır (44). Bu yüzden doku retansiyonunun, fiziksel yarı ömürden daha uzun olduğu düşünülmektedir.

In 111 klorür teorik olarak iyi bir kemik iliği ajanı gibi görünmekle birlikte karaciğer ve kemik iliğine yüksek doz radyasyon vermesi ve Tc ajanlarına göre zayıf imaj kalitesine sahip olması nedeni ile rutin KI görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamaktadır.

## **GRANÜLOPOETİK KI GÖRÜNTÜLEME AJANLARI**

### *Tc99m lokosit (WBC) veya In111 lökosit(WBC)*

In-111 veya Tc-99m bağlı lökositler primer olarak enfeksiyon lokalizasyonunda kullanılmaktadır. Ancak bu ajanların aynı zamanda iyi kemik iliği imajlama traserleri olduğu bilinmektedir. Hematopoetik KI' de normal olarak granülositler bulunduğu için Tc99m WBC aktivitesinin, In111 klorür aktivitesine göre hematopoetik sellularite ile daha uyumlu olduğu görülmüştür (45). Bununla birlikte işaretli lökosit sintigrafisinde, kolloid ajanlara göre bariz düşük, kabul

edilebilir karaciğer aktivitesi olur. Vertebral kolon aktivitesi genellikle baskılanmaz ve iyi değerlendirilir. In-111 WBC imajları enjeksiyondan 18-24 saat sonra, Tc99m WBC imajları ise 2-6 saat sonra alınır. Bu yüzden Tc imajlarında genellikle yüksek pulmoner uptake izlenir. Ayrıca değişik derecelerde barsak, böbrek ve mesane aktivitesi olabilir. Bu, background aktivitenin artışına ve kemik iliği detaylarının In-111 WBC görüntülerinden daha kötü izlenebilmesine yol açar .

Bağlı lökositler, hazırlanmalarının uzun bir prosedür ve hassas laboratuvar koşulları gerektirmesi nedeni ile rutin kemik iliği sintigrafisi çalışmalarında sık kullanılmamaktadır.

#### *Tc99m Antigranülosit Monoklonal Antikorlar(AGMoAb)*

Mürin orijinli, IgG1 izotipinde antigranülosit monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Bu antikorlar 180 K.dalton ağırlığında ve glikoprotein yapıdadır. AGMoAb' lar CEA ve nonspesifik cross reacting antigen (NCA-95) ile reaksiyona girerler. NCA 95 antijeni de, kemik iliğindeki matür granülopoetik hücreler ve kandaki tüm granülositlerin hücre membranı ve sitoplazmasında mevcuttur (46, 47). IV enjeksiyondan sonra sirküle granülositlerin % 90' dan fazlası AGMoAb taşır. Ancak granülositlerin AGMoAb ile bağlanması onların fonksiyon ve sitotoksik etkilerini bozmaz (48). Periferal lökosit sayısı IV AGMoAb enjeksiyonundan sonra stabil kalır. Ayrıca granülopoetik kemik iliği hücrelerinin periferal kandaki granülositlere oranı 50-100/1 dir. Böylece IV AGMoAb enjeksiyonundan sonra primer olarak granülopoetik kemik iliği vizualize olur.

Enjeksiyondan 10 dakika sonra plazmadaki aktivite %85' dir. 1 saat sonra bu oran %20' ye düşer. Enjeksiyondan 5 saat sonra verilen dozun %18-21 'i

karaciğer, %8.5'i dalak tarafından tutulur. Bu oran diğer kemik iliği görüntüleme ajanlarına göre daha düşüktür. Böylece diğerlerinde olduğu gibi karaciğer-dalak aktivitesi torakal ve lomber vertebralardaki aktiviteleri örtmez. Ayrıca Tc ile işaretlenebilmesi ve kemik iliği granülositlerinin çoğunu göstermesi (-ki bu da tüm vücut granülositlerinin %90' ından fazladır) nedeni ile imaj kalitesi çok iyidir (26).

İskelet sistemi metastazları öncelikle kemik iliğinden başladığına göre Tc99m AGMoAb sintigrafisi ile tüm kemik metastazları izlenebilmelidir. Ancak aktif kemik iliğinin olmadığı periferel bölgelerde bu mümkün değildir. Ayrıca daha önce radyoterapi almış bölgelerde kemik iliği inhibisyonuna bağlı olarak AGMoAb ile görüntü elde edilemez ve metastazlar değerlendirilemez. Sonuç olarak Tc99m AGMoAb ile sentral iskelette ve daha önce hiç ışına maruz kalmamış bölgelerde olan metastazlar, soğuk alanlar şeklinde izlenebilmektedir.

Tc99m AGMoAb sintigrafisi, kemik iliğinde fokal veya global defekte neden olan veya kemik iliği ekspansiyonuna yol açan polistemia vera, aplastik anemi, lösemi gibi kan hastalıklarında, kemiğin yapısal bileşiminde değişiklik oluşturmadan kemik iliği infarktına yol açan sickle cell hastalığında da faydalıdır (49). AGMoAb sintigrafisinin diğer önemli bir kullanım alanı enfeksiyon ve enflamasyon imajlamadır. Ancak sentral iskelette normal kemik iliği aktivitesi nedeni ile başarı oranı düşer. Periferel iskelette aktif osteomyelit için sensitivite ise %80-90 arasındadır (50).

AGMoAb sintigrafisinin teorik olarak dezavantajları kemik iliğine verdiği radyasyon dozu ve immunolojik özelliğidir. Ancak AGMoAb' dan kemik iliğinin absorbe ettiği doz 0.01 mGy/MBq' dir ve bu dozun konvansiyonel kemik imajlama ajanlarınıninkine eşit olduğu görülmüştür (50,51). Immunolojik olarak

ise AGMoAb mürin antikoru olduğu için hastalarda HAMA (human antimouse antibodies) reaksiyonu geliştirme riski vardır. Bu olay gelecekteki allerjik reaksiyon riskini arttırır. Ancak yapılan çalışmalar HAMA reaksiyonunun ancak 3 kez AGMoAb enjeksiyonundan sonra gelişebileceğini göstermiştir (50).

#### *Tc99m (V) Dimerkaptosüksinik Asit (DMSA)*

DMSA(V), renal korteks görüntüleme ajanı olarak bilinen üç değerlikli DMSA' nın, alkalen ortamda ve düşük konsantrasyonda SnCl<sub>2</sub> ile beş değerliliğe indirgenmesi yoluyla elde edilir. Ana olarak; böbrek, mesane, kemik, blood pool, meme dokusu, nazal mukoza, lakrimal bez, testisler ve tümör dokusunda tutulduğu bilinmektedir (52). Kan klirensi hızlı ve biekspansiyeldir. Böbrek ve mesane yolu ile vücuttan atılır. Ancak hayvan deneylerinde küçük bir miktar aktivitenin safra ile de atıldığı izlenmiştir (52). Enjeksiyondan 4 saat sonra verilen dozun %50' si idrara çıkarken, %32' si kemikte kalır (maksimum kemik uptake' i 4. saatte olur). 24 saat sonra ise kalan DMSA (V)' in çoğu ana olarak kemiktedir. Böbrekte 6. saatte maksimum uptake görülmesi nedeni ile , DMSA(V)' in yalnız ekskresyon yolu ile atılan bir ajan olmadığı, aynı zamanda böbrek proksimal tubuluslerine de bağlandığı düşünülmektedir(52).

DMSA(V)' in biodistribisyon mekanizması tam olarak çözülememiştir. Fosfat iyonlarına yapısal benzerliği (Tc(V)DMSA Tc04-3 ve PO4-3 olduğu için), kalsifikasyon ve amiloid miktarı ile orantılı bölgelerde tutuluşu ve MDP kemik sintigrafisinde görülen tüm kemik metastazlarında akümüülasyon göstermesi nedenleriyle, fosfat iyonlarına benzer bir mekanizma ile biyodistribüsyon gösterdiği düşünülmektedir (52, 53, 54). Ayrıca kemik ve kemik iliğinin aynı arterden (A. Nutricia ) kanlanmaları nedeniyle kemik metastazlarının kemik iliği yolu ile de olabileceği öne sürülmüştür.

DMSA(V) medüller tiroid kanseri ve metastazlarını göstermede çok başarılıdır ve normal tiroid doku ve diğer tiroid malignensilerinde tutulmadığı için spesifik bir yöntemdir (55). DMSA (V) ayrıca baş-boyun tümörleri, yumuşak doku tümörleri, osteojenik sarkom gibi primer kemik tümörlerinde başarıyla kullanılmaktadır (56). Lenfoma ve akciğer kanserlerinde ise Galyum' un DMSA(V)' e bariz üstün olduğu bulunmuştur (56). Meme ve prostat kanseri kemik metastazlarında DMSA(V) sintigrafisi denenmiş ve kemik metastazlarının saptanmasında DMSA(V)' in, MDP kemik sintigrafisinin spesifisiteni arttıran başarılı bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (54, 57). Ayrıca yumuşak doku, karaciğer, beyin metastazlarında da DMSA(V) uptake' i izlenebilmektedir (54).

DMSA(V); yumuşak doku tümörleri, squamöz hücreli kanserler, kemik metastazları ve medüller tiroid kanseri gibi malign hadiseler dışında, bazı benign olaylarda da akümüle olmaktadır. Bu olaylar enflamasyon, kemik kisti gibi benign kemik hastalıkları, operasyon skarı, radyoterapi sonrası ve kemik metabolik aktivitesinde bariz artışa yol açan yeni fraktürlerdir. Radyoterapi ile tedavi gören ve tümör rekürrensi olmayan hastalarda post terapi DMSA(V) uptake' i 6 ay sonra azalmakta ve bir yıl sonra ortadan kaybolmaktadır (53, 54, 58).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### OLGULAR :

Çalışma grubu, meme kanseri teşhisi ile izlenen 33 hastadan oluşturuldu. Hastalar MDP kemik sintigrafisinde (+) bulguları olanlar arasından seçildi. Tüm olgular kadın ve yaşları 20-66 arasında değişmekteydi. 7 olgu 40 yaşın altında, 7 olgu 60 yaşın üzerinde, kalan 19 olgu ise 40-60 yaşları arasında idi. İlk teşhis ve mastektomiden sonra geçen süre 1-7 yıl arasında olmak üzere değişkendi.

### YÖNTEM :

İskelet sistemi metastazı araştırılması amacıyla Tc<sup>99m</sup>-MDP kemik sintigrafisi çekilen ve (+) bulguları olan olgulara, X-ray röntgenografi çekildi. X-ray ile kesin tanıya gidilemeyen 5 hastaya MRG, 4 hastaya ise BT uygulandı. Klinik ve radyolojik bulgular ışığında, kemik lezyonları metastatik ve dejeneratif olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu hastalara Tc<sup>99m</sup>-AGMoAb ile kemik iliği sintigrafisi uygulandı. Bunun için genel amaçlı, düşük enerjili paralel delikli kolimatörlü gama kamera (SOPHY DSX gamma kamera) kullanıldı. Hastalara AGMoAb intravenöz enjeksiyonu yapıldı. 2,5 ml'lik volümde 740 MBq Tc<sup>99m</sup> ve 0.5 mgr. Antikor dozu mevcuttu. Enjeksiyondan 5 saat sonra 256x256 matrikste, statik tüm vücut spot imajları alındı. Her görüntü 500.000 count sayıldı.

Olgulara 1 hafta sonra Tc-99m (V) DMSA sintigrafisi uygulandı. DMSA V, hazır ticari kitler şeklinde bulunan statik böbrek imajlama ajanı DMSA III'den, alkelen ortam ve düşük stannoz klorid konsantrasyonu varlığında elde edildi. 370 MBq Tc-99m (V) DMSA yavaşça IV enjekte edildikten 2 saat sonra, genel amaçlı, düşük enerjili, paralel delikli kolimatörlü gama kamera (SOPHY DSX

gamma kamera) altında 256x256 matrikste statik tüm vücut görüntüleri alındı. Her imaj 5 dk. sayıldı.

MDP kemik sintigrafisi, AGMoAb ve DMSA (V) sintigrafi bulguları vizuel olarak değerlendirildi. AGMoAb kemik iliği sintigrafisinde kemik iliği aktivitesinin kesintiye uğradığı hipoaktif (soğuk) alanlar, DMSA (V) sintigrafisinde ise aktivite akümüasyonu gösteren hiperaktif (sıcak) alanlar (+) olarak kabul edildi. Ayrıca hastaların ALP,  $Ca^{+2}$  değerleri ve Ca 15-3 ve CEA gibi tümör markerlerine bakıldı.



**BULGULAR :**

Tüm hastaların sintigrafik ve radyodiagnostik bulguları Tablo I' de özetlenmiştir.

	MDP (aktivite ↑)	AGMoAb	DMSA V	Radyodiagnostik
IA (52y)	-L <sub>3</sub>	↓	∅	met
HÖ (38y)	-L <sub>4</sub> -Sağ acetabuler eklem -Sağ SİE	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑	met met met
DA (44y)	-L <sub>2</sub>	↓	↑	met
SD (38y)	-Sağ acetabuler eklem -Sağ SİE -L <sub>2</sub>	∅	↑ ↑ NL	met met met
HK (20y)	-Sağ maksilla -L <sub>4</sub> -Sol omuz	NL ↓ NL	↑ ↑ ↑	met met met
HY (44y)	-Sağ femur trokanter minör	↓	∅	met
YK (51y)	-Sol SİE -Sağ SİE -Sol spinalskopula -Sağ 9. Kot -Sağ 10. Kot -Alt lomber vertebralar -Sağ acetabuler eklem -Sol krista iliaca -Sağ femur distali -Sol femur distali	↓ ↓ ↓ NL NL ↓ NL ↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑ NL NL ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	met met met met met met met met met met
ZY (47y)	-Vertebral kolon -Kostalar -Pelvis -Sağ femur proksimali -Sol femur proksimali -Sternum -Sol omuz -Sağ omuz	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ NL	↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑	met met met met met met met met met
GG (60y)	-Sağ omuz -Sol omuz -Sternum -Kostalar -Sağ SİE -Sol femur 1/3 orta bölge -Sağ trokanter major -Sağ iskion kolu *Sol femur distali	NL NL ↓ NL ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ *Sol femur distali ↓	↑ ↑ ↑ NL ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ *↑	met met met met met met met met met *met

	MDP (aktivite ↑)	AGMoAb	DMSA V	Radyodiagnostik
EY (35y)	-Kranium oksipital bölge -Sol 4. kot ön kolu -Sağ iskiyon pubis -Sol femur trokanter major -Sağ omuz -Sol omuz -Sağ SİE -Servikal vertebraler	∅	↑ ↑ ↑ NL ↑ ↑ ↑ ↑	met met met met met met met met
AK (58y)	-L <sub>4</sub> -L <sub>5</sub> -Sağ 2. kostakondral eklem	NL NL ↓	↑ ↑ NL	djn djn djn
AE (58y)	-Sağ sternoklaviküler eklem -İrreguler vertebralar	NL NL	NL NL	djn djn (lomber)
GÇ (39y)	-Sol sternoklaviküler eklem	↑ *Sağ femur distali ↓	∅	djn *Artık kemik iliği adacığı
FG	-L <sub>2</sub> -L <sub>3</sub> -L <sub>4</sub>	NL NL NL	∅	djn djn djn
BÇ (42y)	-Sağ sternoklaviküler eklem -Sol humerus proksimali	↑ ↓	∅	djn Geçirilmiş kırık + sekel deformasyonu
FG (59y)	-L <sub>5</sub> sağ ve sol yarısı	NL	NL	djn
GÖ (62y)	-L <sub>3</sub> -Sağ sternoklaviküler	NL ↑	∅	djn djn
MY (66y)	-L <sub>2</sub> sol yarıda -L <sub>3</sub> sol yarıda -L <sub>5</sub>	NL NL ↓	NL NL NL	djn djn djn
NB (62y)	-L <sub>4</sub> -L <sub>5</sub> -Sol 2. kostakondral eklem	NL NL ↑	∅	djn djn djn
SG (64y)	-Sol 2. kostakondral eklem	NL	∅	djn
HV (51y)	-Alt servikal vertebraler	↑	↑	djn
MH (38y)	-Sağ sternoklaviküler	↑	↑	djn
RE (49y)	-L <sub>4</sub>	NL	NL	djn
DA (44y)	-Sol sternoklaviküler	↑	NL	djn
YG (56y)	-Sağ SİE	↑	NL	NL
BTT (56y)	-Sol 1. kostakondral eklem	↑	∅	djn
FT (52y)	-Sağ sternoklaviküler eklem	∅	NL	djn

Tablo -1-

- ↑ : Aktivite artışı  
↓ : Aktivite azalması  
NL : Aktivite normal sınırlarda  
Ø : Çekim yapılmadı  
\* : Kemik sintigrafisinde izlenmeyen lezyonlar  
met : Metastaz  
djn : Dejeneratif hadiseler  
SİE : Sakroiliak eklem

Tablo -1-'de de görüldüğü gibi MDP kemik sintigrafisinde aktivite artışı görülen 27 hastanın 10 tanesinde klinik ve radyodiagnostik bulgular eşliğinde, metastaz olduğu ispatlandı. 10 metastazlı hastada mevcut 46 metastatik lezyonun;

- 44 tanesi DMSA (V) sintigrafisi

- 35 tanesi AGMoAb sintigrafisi ile incelendi (Şekil 1, Şekil 2;

Sayfa 54-55). Sonuçlar Tablo -2-' de görülmektedir.

	<b>Metastatik Lezyon Sayısı</b>	<b>Metastaz Açısından (+) Bulgu</b>	<b>Metastaz Açısından (-) Bulgu</b>
<b>AGMoAb</b>	35	26	9
<b>DMSA V</b>	44	39	5
<b>MDP</b>	46	46	0

Tablo -2-

Metastaz olduğu halde AGMoAb sintigrafisinde metastaz lehine bulgu vermeyen 9 lezyonun;

- 4 tanesi omuz bölgesinde (Şekil8; Sayfa 62)
- 3 tanesi kostal bölgelerde
- 1 tanesi maksilla
- 1 tanesi acetabuler eklem bölgesinde saptandı.

Metastaz olduğu halde DMSA (V) sintigrafisinde metastaz lehine bulgu vermeyen 5 lezyonun ise;

- 3 tanesi kostal bölgelerde
- 1 tanesi lomber vertebralarda
- 1 tanesi femur trokanter major bölgesinde idi.

MDP kemik sintigrafisinden sonra hem AGMoAb, hem DMSA (V) sintigrafisi uygulanan 33 metastatik lezyon içinde AGMoAb NL, DMSA (V) (+) olan 6 lezyon saptandı. Bu lezyonların;

- 1 tanesi acetabuler eklem
- 4 tanesi omuz bileşenleri
- 1 tanesi maksillada idi.

AGMoAb (+), DMSA (V) NL olan lezyon tespit edilmedi. Sonuçlar Tablo –3-’de özetlenmiştir.

<b>Metastatik Lezyon Sayısı</b>	<b>DMSA V (+) AGMoAb NL</b>	<b>DMSA V NL AGMoAb (+)</b>
33	6	0

Tablo –3-

MDP kemik sintigrafisinde izlenmeyen iki lezyon, daha sonra yapılan AGMoAb sintigrafisinde ortaya çıktı. Bu lezyonlar 2 ayrı hastada;

1. Sol femur distalinde hipoaktif alan (Şekil 5; Sayfa 60)
2. Sağ femur distalinde hipoaktif alan şeklindeydi. (Şekil 6; Sayfa 60)

Radyodiagnostik yöntemlerle sol femur distalinde izlenen hipoaktif alanın metastaz olduğu ispatlandı. Bu alan DMSA (V) sintigrafisinde de aktivite artışı şeklinde, (+) bulgu vermekteydi. Diğer hastada izlenen sağ femur distalindeki hipoaktif alanın ise, kemik iliği adacığına ait olduğu kanıtlandı ve bu bölge DMSA (V) sintigrafisinde normal olarak izlendi.

MDP kemik sintigrafisinde aktivite artışı görülen 27 hastanın 17' sinde klinik ve radyodiagnostik bulgular eşliğinde dejeneratif hastalık teşhisi kondu. 17 hastada toplam 26 dejeneratif lezyon vardı ve bunların 26 tanesine AGMoAb, 14 tanesine ise DMSA (V) sintigrafisi uygulandı.

AGMoAb uygulanan 25 dejeneratif lezyonun;

- 15 tanesinde normal AGMoAb aktivite dağılımı (Şekil10, Şekil 11; Sayfa 63)

- 10 tanesinde aktivite artışı izlendi. (Şekil 9; Sayfa 62)

DMSA(V) uygulanan 14 dejeneratif lezyonun;

- 10 tanesinde normal DMSA (V) aktivite dağılımı (Şekil 12; Sayfa 64)

- 4 tanesinde aktivite artışı izlendi . (Şekil 9; Sayfa 62)

Sonuçlar Tablo –4- de özetlenmiştir.

	<b>Dejeneratif Lezyon Sayısı</b>	<b>Normal</b>	<b>Aktivite (↑)</b>	<b>Aktivite (↓)</b>
<b>MDP</b>	26	-	26	-
<b>DMSA V</b>	14	10	4	-
<b>AGMoAb</b>	25	15	9	1

Tablo -4-

Dejeneratif olduğu bilinen ve AGMoAb sintigrafisinde hipoaktif izlenen lezyon bölgesine 1 yıl önce radyoterapi uygulandığı öğrenildi(Şekil 7; Sayfa 61).

Ayrıca hastaların biyokimyasal testlerden  $Ca^{++}$ , ALP (Alkale Fosfataz) ve tümör markerları olarak CEA ve Ca 15-3 düzeyleri tespit edildi.

10 metastazlı hastada;

-  $Ca^{++}$  düzeyi hepsinde normal

- ALP düzeyi yalnız 2 hastada ↑, diğerlerinde normal

- CEA, 4 hastada ↑, 6 hastada normal

- Ca 15-3, 3 hastada ↑, 7 hastada normal bulundu

Bulgular Tablo -5- de özetlenmiştir.

	<b>Metastazlı Hasta Sayısı</b>	<b>Normal Kan Değeri</b>	<b>Artmış Kan Değeri</b>
<b>Ca<sup>++</sup></b>	10	10	-
<b>ALP</b>	10	8	2
<b>Ca 15-3</b>	10	7	3
<b>CEA</b>	10	6	4

Tablo –5-

17 dejeneratif hastanın 14 tanesinde Ca<sup>++</sup>, ALP, CEA ve Ca 15-3 değerine bakıldı. Sonuçlar Tablo –6- da özetlenmiştir.

	<b>Dejeneratif Lezyonlu Hasta Sayısı</b>	<b>Normal Kan Değeri</b>	<b>Artmış Kan Değeri</b>
<b>Ca<sup>++</sup></b>	14	14	-
<b>ALP</b>	14	12	2
<b>Ca 15-3</b>	14	14	-
<b>CEA</b>	14	14	-

Tablo –6-

ALP kan düzeyi yüksek çıkan 2 hastadan bir tanesinde 3 yıldır iyileşmeyen kırık ve sekel deformasyonu vardı. Diğer hastada patolojik bir bulguya rastlanmadı.

Bu bulgular ışığında AGMoAb ve DMSA (V)' in meme kanserli hastalarda iskelet sistemi metastazlarını saptamadaki sensitivite ve spesifisite hesaplandı.

AGMoAb için; Gerçek pozitif lezyon sayısı = 26  
Gerçek negatif lezyon sayısı = 25  
Yalancı pozitif lezyon sayısı = 3  
Yalancı negatif lezyon sayısı = 9      Sensitivite = %74  
Spesifisite = %89

DMSA (V) için; Gerçek pozitif lezyon sayısı = 39  
Gerçek negatif lezyon sayısı = 11  
Yalancı pozitif lezyon sayısı = 4  
Yalancı negatif lezyon sayısı = 5      Sensitivite = %88  
Spesifisite = %73

Laboratuvar testler içinden ALP ve Ca<sup>++</sup> un metastaz tespitinde önemli bir rolü olmadığı görüldü. Tümör markerları olan CEA ve Ca 15-3 için yapılan hesaplamalarda;

CEA için; Gerçek pozitif sonuç = 4  
Gerçek negatif sonuç = 14  
Yanlış pozitif sonuç = 0  
Yanlış negatif sonuç = 6      Sensitivite = %40  
Spesifisite = %100

Ca 15-3 için; Gerçek pozitif sonuç = 3  
Gerçek negatif sonuç = 14  
Yanlış pozitif sonuç = 0      Sensitivite = %30  
Yanlış negatif sonuç = 7      Spesifisite = %100

Sonuçlar Tablo –7- de özetlenmiştir.

	<b>AGMoAb</b>	<b>DMSA V</b>	<b>CEA</b>	<b>Ca 15-3</b>
<b>Sensitivite</b>	%74	%88	%40	%30
<b>Spesifisite</b>	%89	%73	%100	%100

Tablo –7- Meme kanserli hastalarda iskelet sistemi metastazlarını saptamada kullanılan testlerin sensitivite ve spesifisite değerleri.

## TARTIŞMA

Nükleer onkolojide, metastatik kemik lezyonlarının benign olanlardan ayırımı sık karşılaşılan bir problemdir. En sık iskelet sistemi metastazı gösteren tümörün meme kanseri olduğu bilindiğine göre, bu problem meme kanseri olup, kemik metastazı taraması yapılan hastalarda önem kazanmaktadır. Meme kanserinde kemik tutuluşu, MDP kemik sintigrafisi ve X-ray kullanılarak yüksek hassasiyet ile değerlendirilebilmektedir. Ancak travmatik, dejeneratif ve enflamatuvar lezyonlar gibi osteoblastik aktivite ve/veya kan akımının arttığı durumlarda da artmış radyoizotop konsantrasyonu görülmesi nedeni ile kemik sintigrafisinin spesifitesi düşmektedir (59). Ayrıca kemik metastazlarının primer başlangıç sahasının kemik iliği olduğu düşünülmektedir. Nevar ki, metastazlar başlangıç safhasında olup, kortikal kemik tutuluşu göstermedikleri erken evrelerde kemik sintigrafisinde saptanamamaktadır (3). Çalışmamızda MDP kemik sintigrafisinin yetersiz kaldığı bu konularda yardımcı olabilecek ajanlar araştırıldı. Kemik iliği görüntüleme ajanı olarak  $Tc^{99}$ -AGMoAb kullanıldı ve ucuz olması, kolay bulunabilmesi yanında, kemik sintigrafisinin spesifitesini arttırabileceği düşünülen  $Tc^{99m}$ -DMSA (V) ile çalışma yapıldı. Ayrıca laboratuvar yöntemlerinin konuya katkısı test edildi.

Meme kanserli ve MDP kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutuluşu gösteren hastalara metastaz ayırıcı tanısı açısından radyolojik tetkikler uygulanarak (X-ray, BT, MRG) kesin tanıya gidildi. Daha sonra bu hastalara, AGMoAb kemik iliği ve DMSA (V) sintigrafisi çekimleri yapıldı. Vizuel olarak değerlendirilen test sonuçları karşılaştırıldı. Yapılan hesaplamalarda AGMoAb sintigrafisinin meme kanserli hastalarda kemik metastazlarını saptamadaki

sensitivitesi %74, spesifisitesi %89 bulunurken, DMSA (V) sintigrafisi için aynı oranlar sırasıyla %88 ve %73 olarak hesaplandı.

AGMoAb ve MDP sintigrafisi karşılaştırmalı sonuçları incelendiğinde kemik iliği sintigrafisinin iskelet sistemi metastazları tespitinde sensitivitesinin kısmen düşük olduğu görüldü. Sensitivitenin düşmesine neden olan yalancı negatif lezyonların, 4 tanesinin omuz bölgesinde, 3 tanesinin karaciğer-dalak aktivitesi ile süperpoze olan kostal bölgelerde, 1 tanesinin maksilla ve 1 tanesinin acetabuler eklem bölgesinde olduğu tespit edildi. Bu bulgulara göre AGMoAb kemik iliği sintigrafisi ile iskelet sistemi metastazı tespitinde, fizyolojik hematopoetik aktif kemik iliği dağılımı sahası dışında kalan ve kırmızı kemik iliğinin iyi değerlendirilemediği bölgelerde, başarısız olunduğu sonucuna varıldı. Ayrıca karaciğer ve dalak aktivitesi nedeni ile (sülfür kolloid gibi kolloidal ajanlara göre çok daha düşük düzeyli karaciğer tutuluşu olduğu halde), bu bölgeler ile superpoze olan kostal lezyonların iyi değerlendirilemediği görüldü.

AGMoAb sintigrafisi yapılan 35 metastatik lezyonun, sadece 3'ünde yanlış pozitif sonuç saptandı. Bunlardan bir tanesi üç yıldır iyileşmeyen kırık öyküsüne sahipti. Kemik iliği sintigrafisinde bu bölgede izlenen hipoaktif alanın, tam kaynamamaya bağlı kemik iliği kesintisinden olduğu düşünüldü. Bir hastada sağ femur distal bölgesinde kemik sintigrafisi normal olduğu halde AGMoAb kemik iliği sintigrafisinde hipoaktivite izlendi. Daha sonra bu bölgeye MRG uygulanarak, sağ femur artık kemik iliği adacıkları dışında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadığı tespit edildi. Yanlış pozitif sonuç elde edilen diğer bir olgu, 2 yıl önce endometrium CA nedeni ile internal radyoterapi gören ve aynı zamanda meme kanseri olup, kemik metastazı taraması yapılan bir hasta idi. Bu hastada, L<sub>5</sub> vertebra düzeyinde, MDP kemik sintigrafisinde de

aktivite artışı gösteren lezyonun, radyodiagnostik yöntemler ile dejeneratif proceslere ait olduğu doğrulandı. Bu bölgede daha önce uygulanan radyoterapi nedeni ile AGMoAb sintigrafisinde hipoaktivite izlendi. Bu yanlış pozitif sonucun radyoterapiye sekonder kemik iliği inhibisyonuna bağlı olduğu düşünüldü.

Kısaca AGMoAb kemik iliği sintigrafisinin iskelet sistemi metastazı tespitinde yetersiz kaldığı durumlar şu şekilde özetlenebilir:

- Daha önce radyoterapi uygulanmış bölgeler
- Kırık bölgeleri
- Fizyolojik hematopoetik kemik iliği dağılımı dışında kalan bölgeler (uzun kemik periferleri gibi)
- Karaciğer, dalak aktivitesi ile süperpoze olan kostal bölgeler
- Kemik iliği aktivitesinin net değerlendirilemediği küçük alanlar (acetabuler eklem gibi).

Bununla birlikte MDP kemik sintigrafisi ile metastaz veya dejeneratif proces ayırımı yapılamayan lezyonlarda AGMoAb kemik iliği sintigrafisinin çok başarılı olduğu görüldü. Radyodiagnostik yöntemler ile dejeneratif hastalık olduğu doğrulanan 25 lezyonun 15' inde AGMoAb sintigrafisi normalken, 9' unda artmış aktivite tutuluğu mevcuttu. Metastatik hastalık lehine yorumlanabilecek hipoaktivite, daha önce o bölgeye radyoterapi alan ve dejeneratif patoloji olduğu halde kemik iliği inhibisyonu meydana gelen bir hastada tespit edildi. Bunun dışındaki tüm dejeneratif hadiselerin, metastatik kemik hastalığından ayırımı yapıldı. Böylece AGMoAb sintigrafisinin benign dejeneratif hastalıklarda hipoaktivite göstermediği fikri desteklendi (26). 9 lezyonda izlenen artmış aktivite tutuluğunun röntgenografik sonuçları

incelendiğinde, bu bulgunun yeni kemik oluşumu ile giden dejeneratif proseslerde izlenebileceği fikrine varıldı.

Bir hastada MDP kemik sintigrafisi normal olduğu halde, AGMoAb kemik iliği sintigrafisinde izlenen hipoaktif alanın, iskelet sistemi metastazına ait olduğu doğrulandı. Bu lezyonun, meduller aralıktan başlayıp, kortikal tutuluşun gerçekleşmediği erken evrede olduğu düşünöldü. Bu bulgu literatürde bildirilen, AGMoAb sintigrafisinin, kemik metastazlarını erken evrede tespit edilebilmesi konusundaki başarılı sonuçlar ile uyumlu bulundu (17, 26, 60).

Kısaca AGMoAb kemik iliği sintigrafisinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazı taramasında, MDP kemik sintigrafisine katkıları şu şekilde özetlenebilir:

- MDP kemik sintigrafisinin yetersiz kaldığı metastatik dejeneratif lezyon ayırımı
- Kemik metastazlarının henüs kortikal tutuluş göstermediği erken evrede tespiti.

Çalışmamızda AGMoAb kemik iliği sintigrafisinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazı tespitinde kısmen düşük sensitiviteli (%74) ve pahalı bir madde oluşu nedeniyle tarama testi amaçlı kullanımının uygun olmadığı sonucuna varıldı. Ancak spesifitesinin (%89) yüksek, hazırlanma ve uygulanma basamaklarının kolay oluşu ve tüm vücut kemik iliğini görüntüleme olanağı sağlaması nedeni ile meme kanseri olup, MDP kemik sintigrafisi ile tarama yapılan hastalarda, şüpheli lezyonların ayırıcı tanısında kullanımının uygun olacağı fikrine varıldı.

Tc<sup>99</sup>-MDP kemik ve Tc<sup>99</sup>-DMSA (V) sintigrafi sonuçları değerlendirildiğinde, meme kanserli hastalarda iskelet sistemi metastazlarını

saptamada DMSA (V) sintigrafisinin sensitivitesinin (%88) yüksek olduğu görüldü. Bu bulgu literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumlu idi (54,57).

Kemik sintigrafisinde izlenen metastatik lezyonun yalnız 5 tanesi DMSA (V) ile saptanamadı. Bu lezyonlardan 3' ü kostal bölgelerde, 1' i lomber vertebra, 1' i femur trokanter major bölgesindeydi. Kostal bölge lezyonlarının, karaciğer-dalak ve blood-pool aktivitesi nedeni ile değerlendirilemediği görüldü. Lomber vertebra ve trokanter major bölgesindeki metastazların incelenememe sebebi bulunamadı. Bu tip yanlış negatif sonuçlar literatürde de bildirilmektedir (54). Ancak MDP kemik sintigrafisinde incelenen metastazların, büyük ölçüde DMSA (V) kemik sintigrafisi ile de tespit edilebilmesi, DMSA (V)' in tümör ve metastaz sahasında tutulum mekanizmasının fosfat iyonuna benzer olduğu fikrini desteklemektedir (61, 62, 63). Ayrıca MDP kemik sintigrafisinde izlenmeyip, AGMoAb kemik iliği sintigrafisinde saptanan metastatik lezyonun DMSA (V) sintigrafisinde de pozitif bulgu vermesi, DMSA (V) uptake mekanizmasının kemik iliği yolu ile de olabileceğini akla getirmektedir.

MDP kemik sintigrafisinde aktivite artışı şeklinde izlenip daha sonra radyodiagnostik yöntemlerle dejeneratif hastalık olduğu doğrulanan 14 lezyonun 10'unda DMSA (V) aktivite dağılımı normal sınırlarda izlendi. Ancak 4 lezyonda artmış DMSA (V) uptake' i mevcuttu. Bu bulgu literatürde bildirilen, DMSA (V)' in dejeneratif proseslerde tutulmadığı sonucu ile uyumsuz idi (54). Bu lezyonların X-ray bulguları incelendiğinde 2' sinde subkortikal skleroz ile birlikte giden enflamatuvar değişiklikler, diğer 2 olguda ise, ileri derecede osteoartritik hastalık olduğu görüldü. Böylece, enflamatuvar proseslerle birlikte giden dejeneratif hadiselerde ve ileri osteoartritik patolojilerde DMSA (V) sintigrafisi ile artmış aktivite tutuluğu ve metastaz taramasında yanlış (+) sonuç

elde edilebileceği sonucuna varıldı. Literatürde de enflamatuvar patolojilerde DMSA (V) uptake artışı bildirilmiştir (53).

14 dejeneratif lezyonun, 10' unda (%71.3) normal DMSA (V) sinitigrafisi elde edilmesi, Tc-99m-DMSA (V) sintigrafisinin, MDP kemik sintigrafisine yardımcı ve spesifitesini arttırıcı bir tetkik olduğunu gösterdi. Diğer yandan DMSA (V) sintigrafisi ile kemik metastazları (54, 57) veya yumuşak doku tümörleri, medüller tiroid kanseri gibi primer tümörlerin (53, 55) araştırılmasında, olgularda sık rastlanan dejeneratif proceslerde de yanlış (+) sonuçlar elde edilebileceği görüşünde birleşildi.

DMSA (V) ve AGMoAb sintigrafisi sonuçları karşılaştırıldığında, DMSA (V) ile izlenmeyip AGMoAb sintigrafisinde tespit edilen lezyona rastlanmadı. Ancak AGMoAb ile (-) olup, DMSA (V) sintigrafisinde artmış aktivite tutuluşu şeklinde (+) bulgu veren metastatik lezyon sayısı 6 idi. Bu lezyonların 4' ü omuz bileşenleri, 1' i acetabuler eklem ve 1' i maksilla olmak üzere, hepsi AGMoAb sintigrafisinin yetersiz kaldığı ve hematopoetik aktif kemik iliğinin iyi izlenemediği bölgelerdeydi. DMSA (V) sintigrafisinin meme kanserli hastalarda kemik metastazları tespitinde, sensitivitesinin (%88), AGMoAb kemik iliği sintigrafisine göre (%74) daha yüksek olduğu görüldü. Ancak özellikle metastatik ve dejeneratif proceslerin ayırımı açısından AGMoAb' ların spesifitesi (%89), DMSA (V) sintigrafisinden (%73) daha yüksekti.

Bu bilgiler ışığında; DMSA (V) sintigrafisinin meme kanserli hastalarda kemik metastazı tespiti için tarama testi amaçlı kullanımının uygun olduğu kanısına varıldı. Ayrıca spesifitesinin MDP kemik sintigrafisinden daha yüksek olması nedeniyle, metastatik ve dejeneratif proceslerin ayırımında, MDP kemik sintigrafisine yardımcı olabileceği düşünüldü.

AGMoAb kemik iliği sintigrafisinin ise, fizyolojik kırmızı kemik iliği dağılımı alanları dışında kalan ve daha önce radyoterapi görmüş bölgelerde yetersiz kalması ve iskelet sistemi metastazlarının tespitinde sensitivitesinin düşük (%74) olması nedeniyle, meme kanserli hastalarda kemik metastazları tespitinde, tarama testi amaçlı kullanımının uygun olmadığı görüldü. Ancak kemik metastazlarının büyük oranda kemik iliğinden başlaması (14, 16, 17) ve AGMoAb sintigrafisinin metastazları bu erken evrede tespit edebilmesi (26) dolayısıyla, kemik ağrıları olup klinik olarak kemik metastazından şüphelenilen ancak MDP kemik sintigrafisi normal olan vakalarda, AGMoAb sintigrafisinin seçilecek tetkik olduğu düşünöldü. Ayrıca dejeneratif ve metastatik lezyonların ayırımında, spesifitesinin yüksek olması nedeniyle, MDP kemik sintigrafisi ile ayırımı yapılamayan olgularda, uygun bir ek tetkik olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamızın laboratuvar test sonuçları incelendiğinde, ALP ve Ca<sup>++</sup> değerlerinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazı saptamada sensitivitesinin çok düşük olduğu ve herhangi bir anlam ifade etmediği bulundu. Bu bulgu daha önce bildirilen sonuçlar ile uyumludur (19, 20). Ayrıca bu çalışmada, tümör markerları olarak bilinen CEA ve Ca 15-3 ölçümlerinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazı tespitinde sensitivitesinin sırasıyla %40 ve %30 gibi düşük değerlerde olduğu gözlemlendi. Literatürde bildirilen çalışmalarda, CEA sensitivitesi %50-80 arasında değişmekte, hatta %7 gibi çok düşük değerler dahi bulunmaktadır (21, 22). Bu açıdan bulgularımız uyumludur. Ancak metastatik meme kanserinde Ca 15-3' ün sensitivitesi %80-90 gibi yüksek değerlerde tanımlanmakta ve CEA' dan daha sensitif olduğu söylenmektedir (21, 22, 23). Bu çalışmada Ca 15-3 için elde edilen düşük sensitivite değerleri literatürdeki bilgilerle uyumsuz bulundu. Bu uyumsuzluğun

hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağlı olabileceği düşünöldü. Bununla birlikte daha önce bildirilen çalışmalarda diabet, karaciğer yetmezliği ve bazı bilinmeyen nedenlerden dolayı CEA ve Ca 15-3 spesifisitelerinin düşebileceği söylenirken (21), bizim çalışmamızda metastatik lezyonu olmayan 14 dejeneratif patolojili hastanın hepsinde CEA ve Ca 15-3 ile gerçek negatif sonuç elde edildi ve spesifisiteleri %100 olarak hesaplandı.



## SONUÇ

Adjuvan sistemik tedavi protokolleri meme kanserli kadınların surveyini uzatmakla birlikte, tüm meme kanserli hastaların üçte birinden fazlası sonunda metastatik hastalıktan ölmektedir (10). Bu açıdan, meme kanseri olduğu bilinen hastalarda kemik metastazlarının tespiti önem kazanmaktadır. MDP kemik sintigrafisi, iskelet sistemi metastazlarını yüksek sensitivite ile tespit edebilmekle birlikte dejeneratif, travmatik, enflamatuvar proseslerde de artmış aktivite tutuluşu göstermesi nedeniyle, spesifisitesi düşük bir yöntemdir (59). Bu çalışmada meme kanserli hastalarda kemik metastazları tespitinde MDP kemik sintigrafisine yardımcı olabilecek tetkikler araştırıldı. Bulunan sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlendi:

- Meme kanserli hastalarda kemik metastazı saptamada AGMoAb sintigrafisinin sensitivitesi %74, spesifitesi %89; DMSA (V) sintigrafisinin sensitivitesi %88, spesifisitesi %73' tür.

- AGMoAb sintigrafisi, daha önce radyoterapi almış, fizyolojik kırmızı kemik iliği dağılımı dışında kalan ve küçük eklem bölgelerindeki metastazların tespitinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca karaciğer ve dalak aktivitesi, koloidal kemik iliği ajanlarına göre çok daha az olmasına rağmen, bu bölgelerdeki kostal lezyonların tespitini güçleştirmektedir. Bu nedenlerden dolayı, AGMoAb sintigrafisinin kemik metastazı tespitinde sensitivitesi düşük bulunmuştur ve tarama testi amaçlı kullanımı uygun değildir.

- AGMoAb sintigrafisi dejeneratif proseslerde normal veya artmış aktivite tutuluşu şeklinde izlenmektedir ve metastatik lezyon ile karışabilecek yanlış (+) sonuç çok azdır. Metastatik ve dejeneratif patolojileri ayırmada spesifisitesinin yüksek olması nedeniyle AGMoAb kemik iliği sintigrafisi, meme kanserli kemik

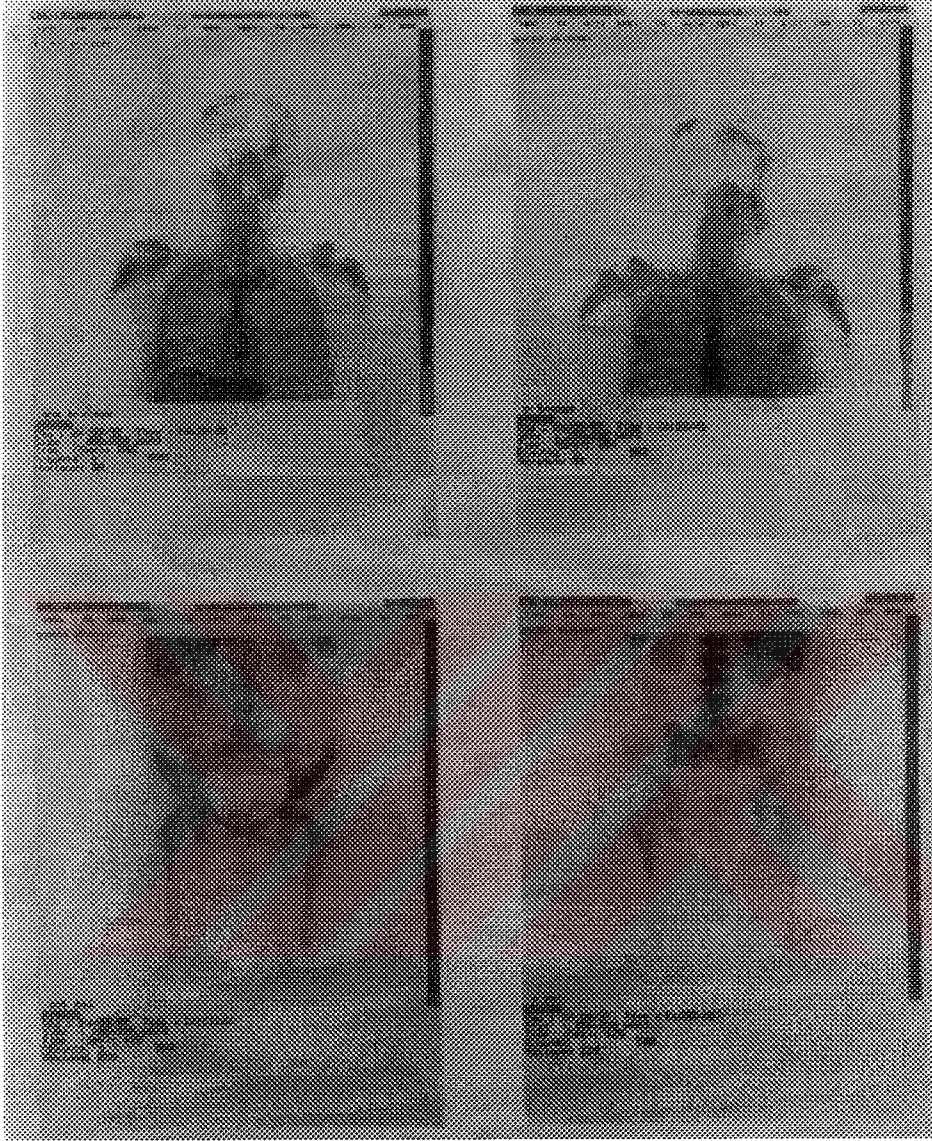
metastazı taraması yapılan hastalarda, metastatik-dejeneratif proses ayırımı yapılamayan lezyonlarda başarıyla kullanılabilir.

- İskelet sistemi metastazlarının büyük ölçüde kemik iliğinden başladığı bilinmektedir ve AGMoAb kemik iliği sintigrafisi kemik metastazlarını, kortikal tutuluşun olmadığı erken evrede henüz lezyonlar MDP kemik sintigrafisinde (-) iken, tespit edebilir. Bu açıdan kemik sintigrafisi normal ancak klinik olarak yoğun ağrıları olup kemik metastazından şüphelenilen olgulara, AGMoAb kemik iliği sintigrafisi yapılması uygundur.

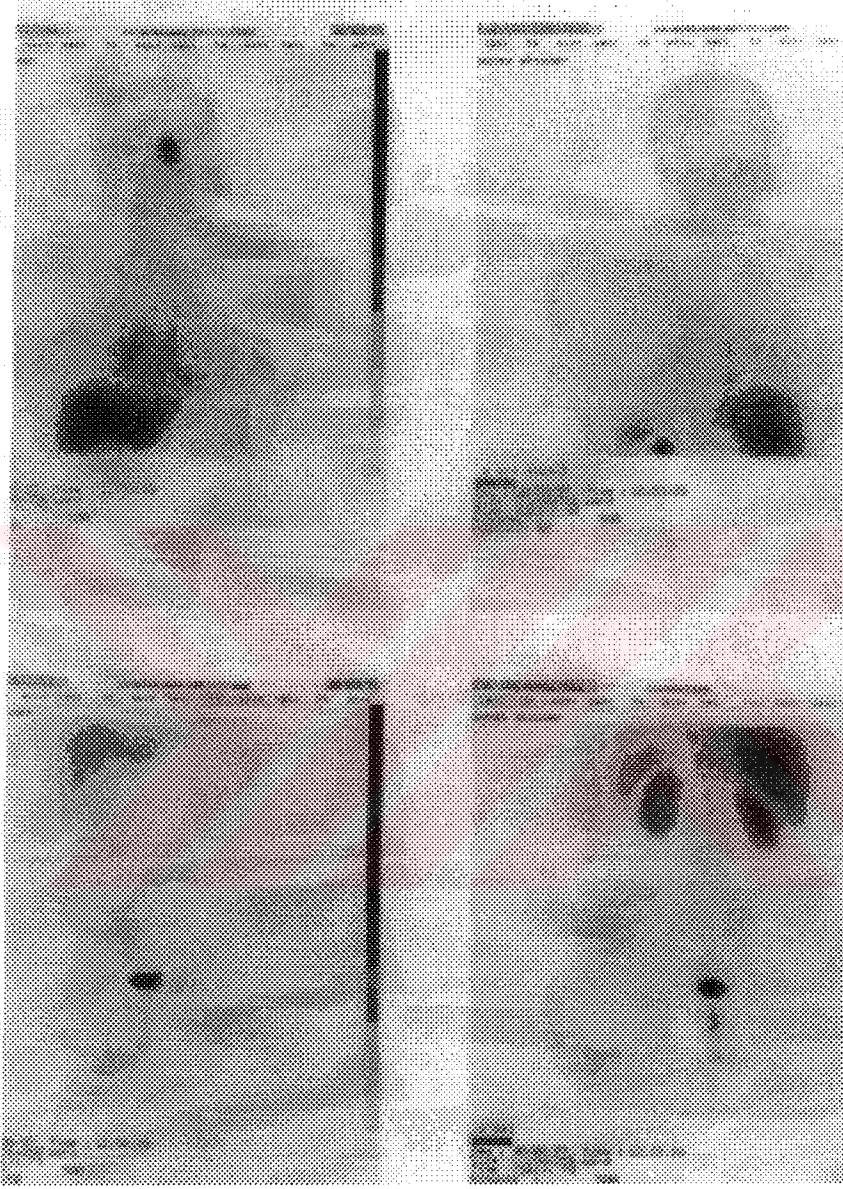
- DMSA (V) sintigrafisi blood pool ve karaciğer-dalak aktivitesi nedeniyle bazı kostal lezyonlarda yetersiz kalmaktadır. Bunun dışında, kemik metastazlarının tespitinde sensitivitesinin yüksek, kolay bulunabilir ve ucuz bir test olması nedenleriyle meme kanserli hastalarda iskelet sistemi metastazlarının tespitinde, tarama testi olarak kullanımı uygun olabilir.

- DMSA (V) sintigrafisi dejeneratif patolojilerde büyük ölçüde (bu çalışmada %71) normal izlenmekle birlikte, bazı ileri ve enflamatuvar komponenti olan dejeneratif proseslerde, artmış aktivite tutuluşu şeklinde, metastaz ile karışabilecek yanlış (+) bulgu vermektedir. DMSA (V) sintigrafisinin, meme kanserli hastalarda kemik metastazı tespitinde ve dejeneratif patolojilerin ayırımında MDP kemik sintigrafisinin spesifitesini artırıcı rolü vardır, ancak yanlış (+) sonuçların da olabileceği akılda tutulmalıdır.

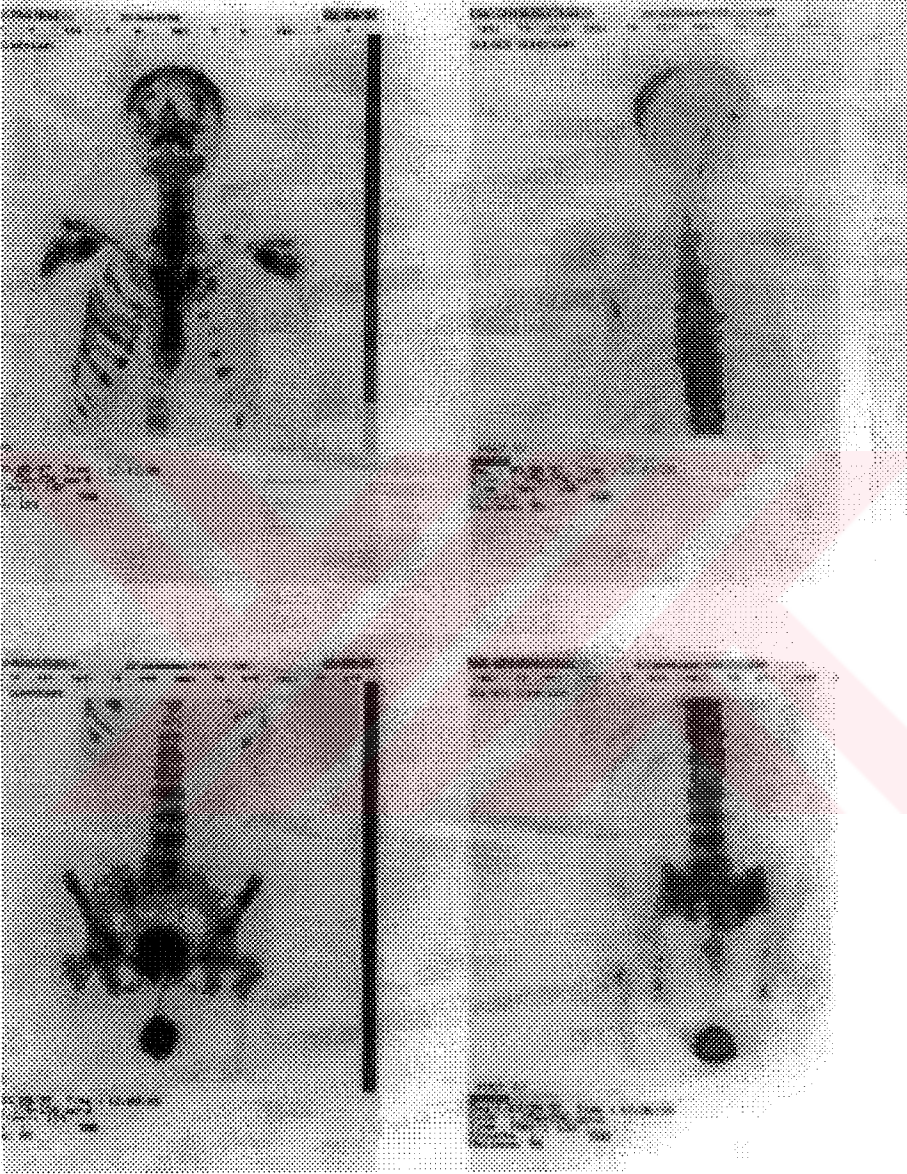
- Tümör markerları olan CEA ve Ca 15-3' ün meme kanserli hastalarda kemik metastazı saptamadaki sensitiviteyi düşük (sırasıyla %40 ve %30) ancak spesifitesini %100 gibi yüksek değerlerde bulunmuş, yanlış (+) sonuca rastlanmamıştır.



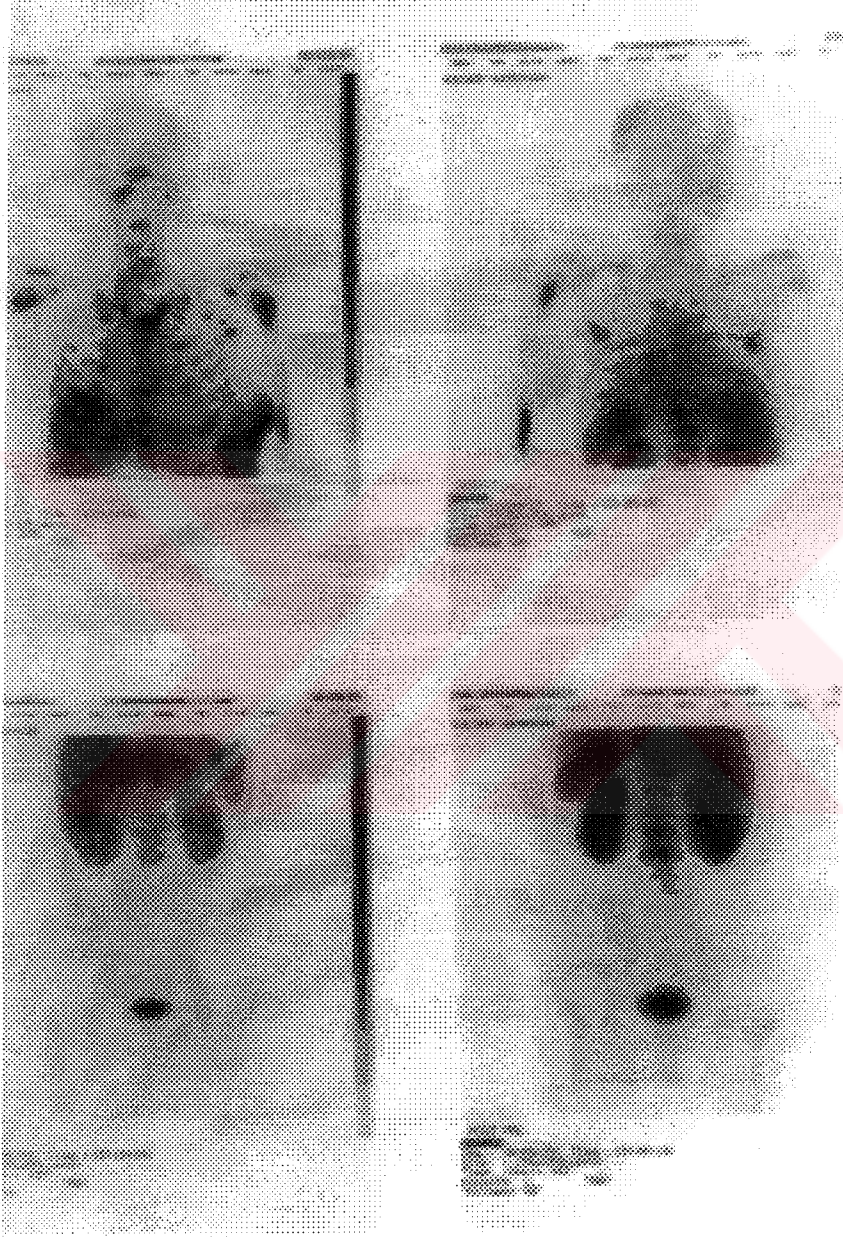
Şekil 1- Normal sınırlarda Tc <sup>99m</sup> - AGMoAb Kemik İliği Sintigrafisi



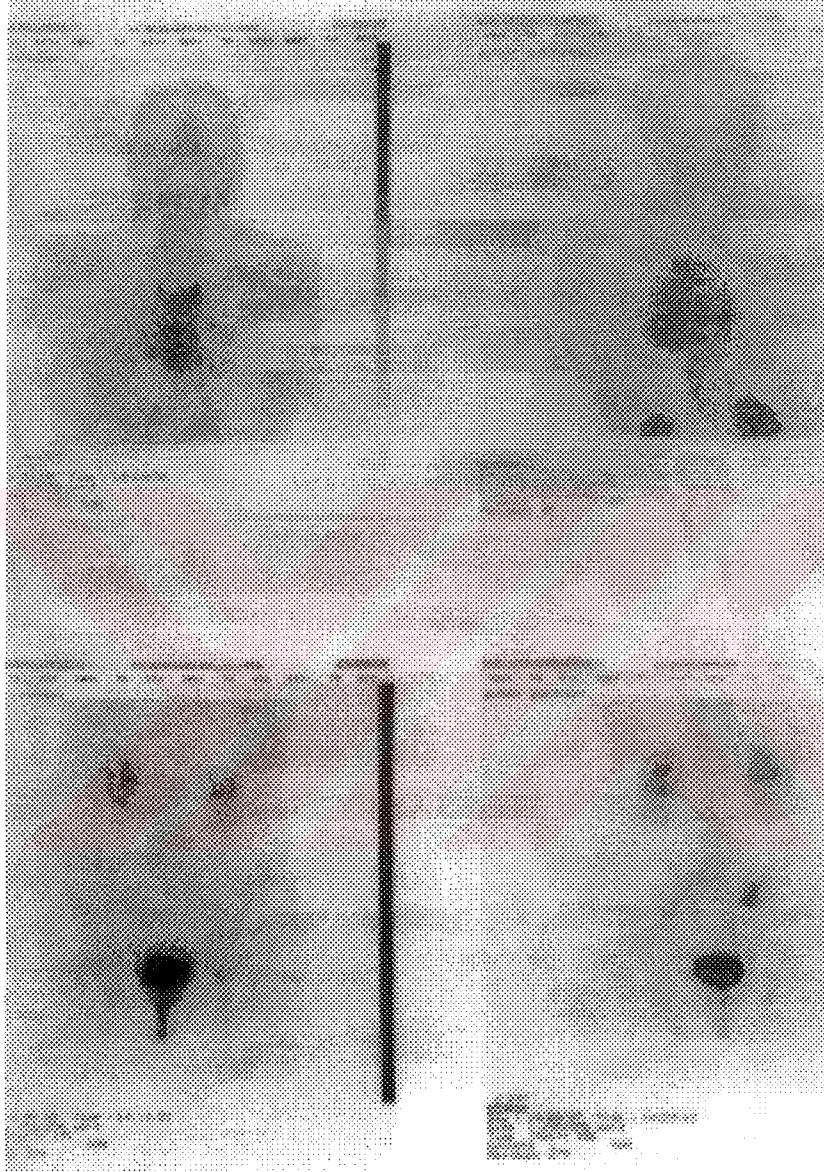
**Şekil 2-** Normal sınırlarda Tc<sup>99m</sup> - DMSA(V) Sintigrafisi



**Şekil 3a-** Tc <sup>99m</sup> - MDP kemik sintigrafisinde multipl metastaz ile uyumlu aktivite artışları izlenmektedir. Bu lezyonların radyolojik yöntemlerle metastatik hastalığa bağlı olduğu doğrulanmıştır.



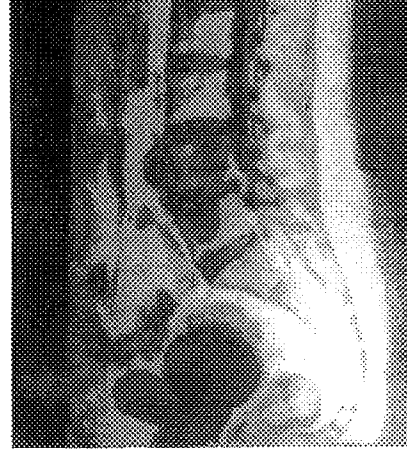
**Şekil 3b-** Şekil 3a' da kemik sintigrafisinde izlenen lezyonlarla uyumlu bölgelerde, Tc <sup>99m</sup> - AGMoAb kemik iliği sintigrafisi ile hipoaktif alanlar görülmektedir.



**Şekil 3c-** Şekil 3a' da kemik sintigrafisinde izlenen metastatik lezyonların,  $Tc^{99m}$  - DMSA(V) sintigrafisi ile vizüalasyonu görülmektedir.



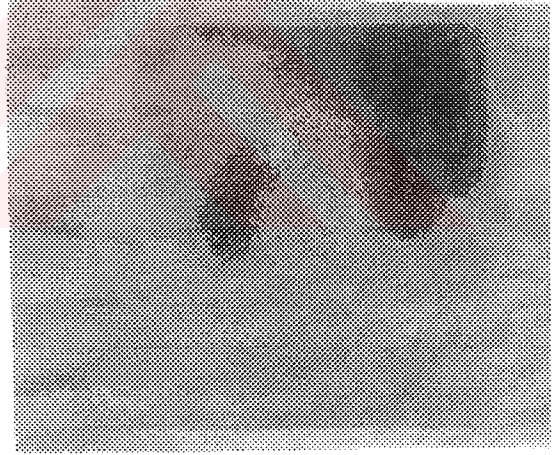
a



b

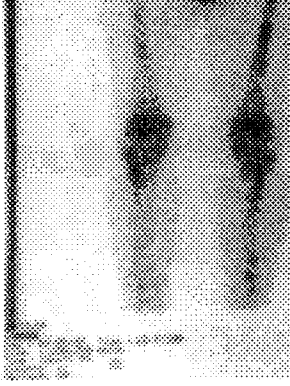


c



d

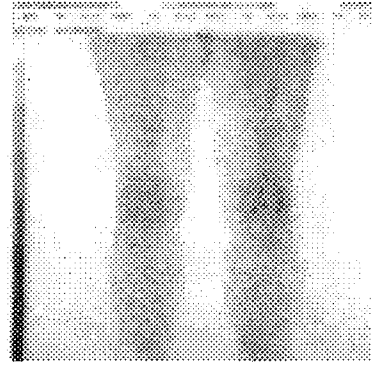
**Şekil 4-** Kemik sintigrafisinde (a) L4 sağ yarısında izlenen kuşku lu aktivite artışının, MRG(b) ile metastatik lezyona ait olduğu doğrulanmıştır. Aynı bölge, AGMoAb(c) KI sintigrafisinde L4 sağ yarısında hipoaktif alan şeklinde izlenirken, DMSA(V) sintigrafisinde normal sınırlarda vizüalize olmuştur.



a

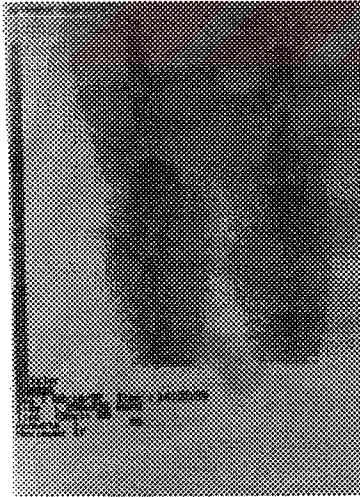


b

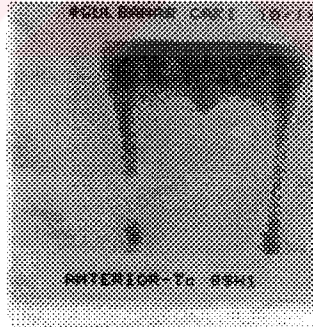


c

**Şekil 5-** Kemik sintigrafisinde (a) sol femur diafizinde yalnız bir alanda artmış aktivite tutulmuş şeklinde metastatik lezyon izlenirken, AGMoAb(b) ve DMSA(V) (c) sintigrafilerinde sol femurda birden fazla alanda metastatik lezyona ait aktivite değişiklikleri dikkati çekmiştir.



a

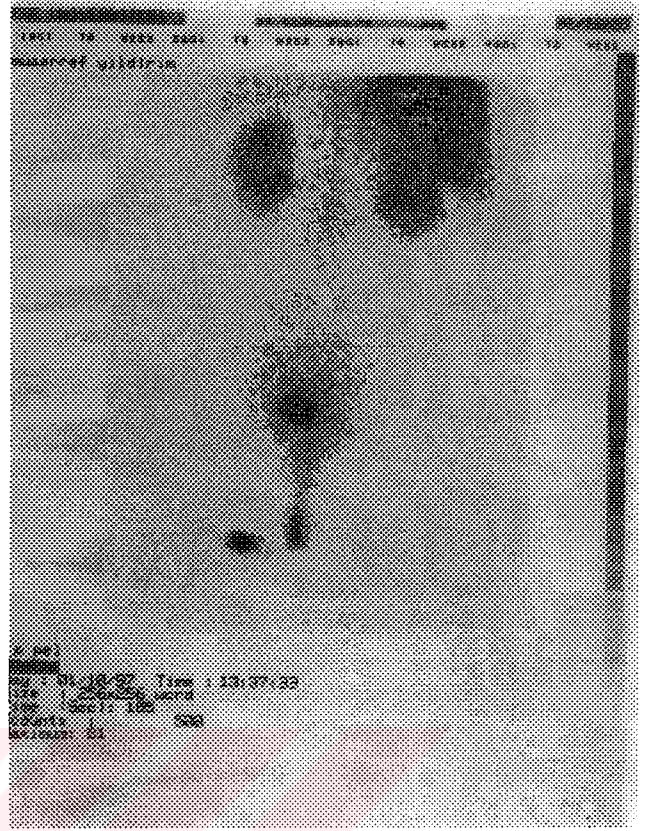


b

**Şekil 6-** Kemik sintigrafisinde(a) her iki femurda herhangi bir patolojik lezyon izlenmezken, AGMoAb(b) KI sintigrafisinde sağ femur distalinde hipoaktif alan dikkati çekmiştir. Bu bölgenin MRG sonucunda artık kemik iliği adacıklarından başka herhangi bir patolojik lezyona rastlanmamıştır. (AGMoAb ile yanlış (+) sonuç)



a



b



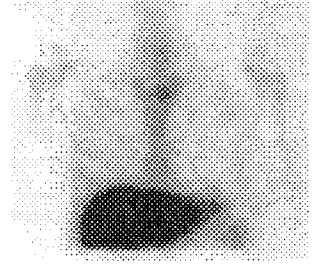
**Şekil 7-** Kemik sintigrafisinde(a) L5 sağ yarısında izlenen dejeneratif lezyon, DMSA(V) (b) sintigrafisinde normal olarak gözlenmiştir. Aynı bölge, AGMoAb KI sintigrafisi(c) ile, olgunun daha önce almış olduğu internal RT ve KI inhibisyonu nedeni ile değerlendirilememiştir.



a



b

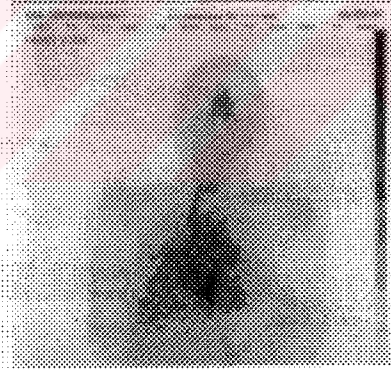


c

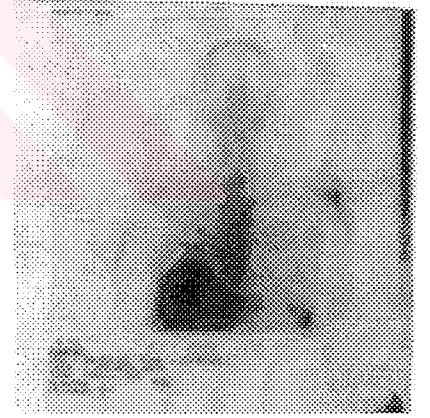
**Şekil 8-** Kemik (a) ve DMSA(V) (b) sintigrafilerinde sol omuz bölgesinde izlenen metastatik lezyonun AGMoAb KI sintigrafisinde(c) izlenemediği göze çarpmaktadır. (Yanlış (-) sonuç)



a

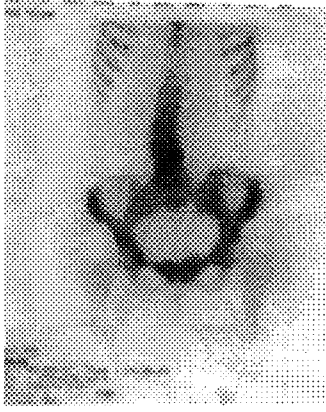


b



c

**Şekil 9-** Kemik sintigrafisinde (a) orta servikal bölgede izlenen dejeneratif lezyon, AGMoAb KI (b) ve DMSA(V) (c) sintigrafilerinde de artmış aktivite tutulumu şeklinde izlenmiştir.



a

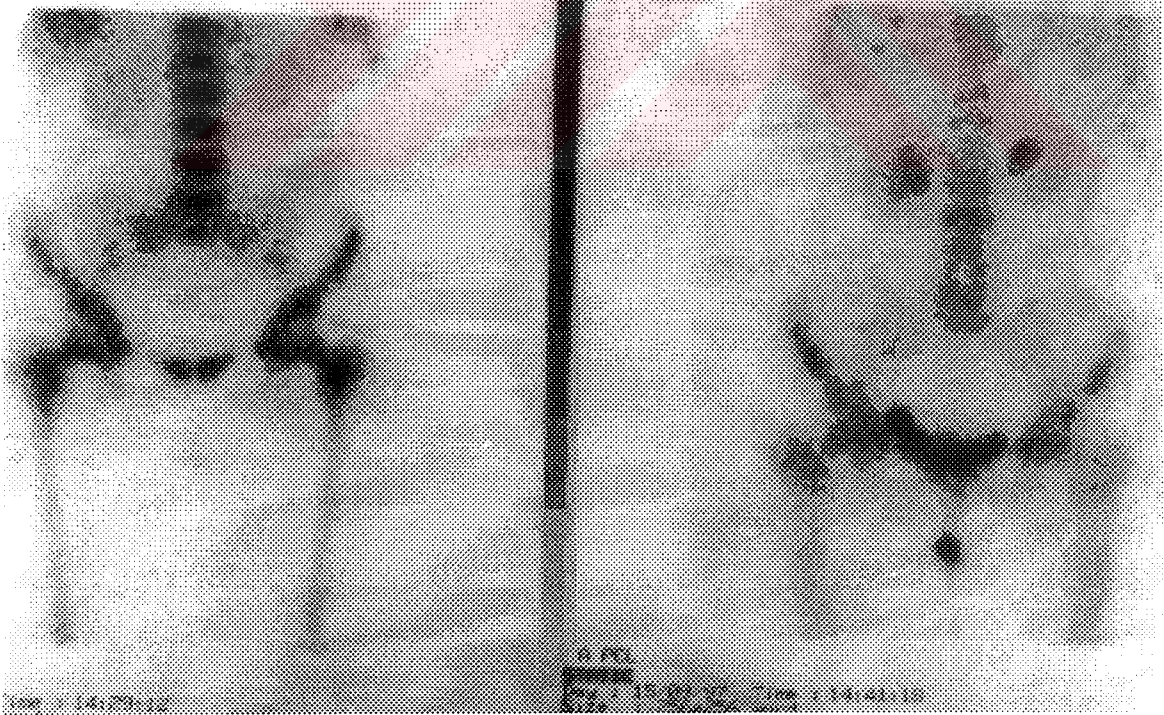


b

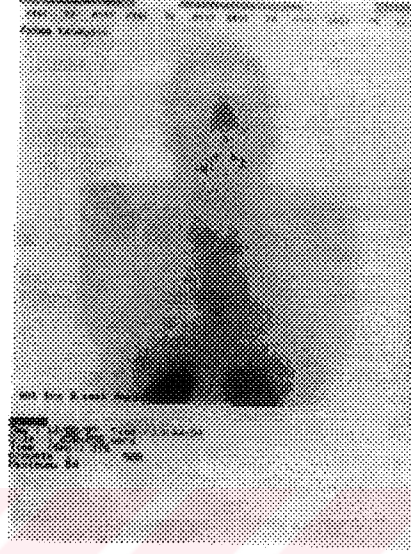
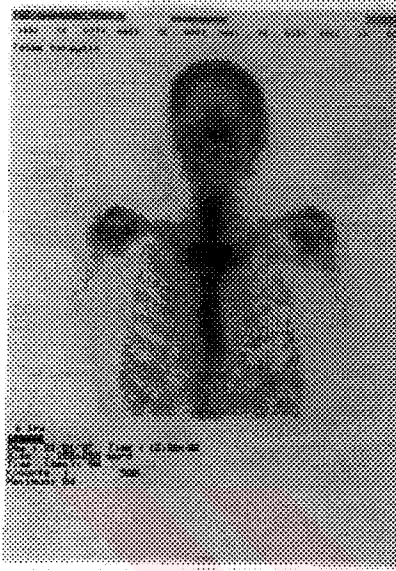


c

**Şekil10-** Kemik sintigrafisinde (a) L4-5 düzeyinde aktivite artışı şeklinde izlenen dejeneratif lezyon kemik iliği sintigrafisinde (b) normal, DMSA(V) sintigrafisinde (c) kuşkulu aktivite artışı şeklinde gözlenmektedir.



**Şekil 11-** Sağ tarafta kemik sintigrafisinde L3 düzeyinde artmış aktivite tutuluğu şeklinde izlenen dejeneratif sürecin, sol tarafta AGMoAb KI sintigrafisinde normal sınırlarda vizüalize olduğu göze çarpmaktadır.



**Şekil 12-** Solda MDP kemik sintigrafisinde sağ sternoklaviküler bölgede artmış aktivite tutuluşu şeklinde izlenen dejeneratif lezyonun, sağ tarafta DMSA(V) sintigrafisinde normal vizüalizasyonu gözlenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Seidman H., Mushinski M.H., Gelb S.K. et al. Probabilities of eventually developing or dying of cancer. United States C.A. Cancer J. Clin 1985; 35: 36-56.
2. Parkin D.M., Laara E., Muir C.S. Estimates of the world wide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int.J.Cancer 1988; 41: 184-196.
3. Kamby C., Guldhammer B., Vejborg I. et al. The presence of tumor cells in bone marrow at the time of first recurrence of breast cancer. Cancer 1987; 60(6): 1306-1312.
4. Tavassoli F.A. Pathology of the breast. Appleton and Longe — Norwalk, Connecticut 1992; 1026-1135.
5. Martinez V., Azzoperti J.G. Invasive lobular carcinoma of the breast. Incidence and variants. Histopathology 1979; 3: 467-488.
6. Fisher E.R., Gregorio R.M., Fisher B. et al. The pathology of invasive breast cancer. Cancer 1975; 36: 1.
7. Adanir F., Berg J., Joubert L. Long term follow-up breast cancer patients; the thirty year report. Cancer 1974; 33: 1145.
8. Clark G.M., McGuire W.L. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. Semin Oncol 1988; 15: 20.
9. Kosciely S., Tubiana M., Le M. et al. Breast cancer; relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. Br.J.Cancer 1984; 49: 709.
10. Abram S. et al. Metastases in carcinoma. Cancer 1950; 3: 74.
11. Sutherland, Decker and Cillery: Metastatic malignant lesions in bone. Am.J. Cancer 1952; 16: 1457.
12. Schobinger et al. The arteriographic picture of metastatic bone disease. Cancer 1958; 11: 1264.
13. Poll and Dunlop G.R. Cancer cells in blood stream. Am.J.Cancer 1974; 21: 99.

14. Howard I., Scher M.D., Yagoda A. Bone metastases, pathogenesis, treatment and rational use of resorption inhibitors. *Am. Journal of Med.* 1987; 82(supl 2A): 6-20.
15. Folkman J.J., Merler E., Abernathy C. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.* 1971; 133: 273-288.
16. Glasko C. The anatomy and pathways of skeletal metastases. *Bone metastasis Boston.* G.K. Holl Medikal Publishers 1981; 49-63.
17. Berattoni B., Canter J.R. Mechanisms of cancer metastasis to bone. *J. Bone Joint Surg[Am]* 1986; 68: 308-312.
18. Reske S.N. Recent advances in bone marrow scanning. *Eur J. Nucl. Med.* 1991; 18: 203-221.
19. Distejena A., Tashima C.K., Yongyap H. Bone marrow metastases without cortical bone involvement in breast cancer patients. *Cancer* 1979; 44: 196-198.
20. Schulman L., Belin C.A. Mineral and protein metabolism in osteolytic metastases. *J.A.M.A.* 1952; 148: 1027.
21. Nicolini A., Colombini C., Luciani L., Evaluation of serum Ca 15-3 determination with CEA and TPA in the post-operative followup of breast cancer patients. *Br. J. Cancer* 1991; 64: 154-158.
22. Hayes D.F., Zurawski V.R., Kufe D.W. Comparison of circulating Ca 15-3 and CEA levels in patients with breast cancer. *J. Clin Oncol* 1986; 4: 1542-1550.
23. Geraghty J.G., Coveney E.C., Sherry F. Ca 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma, *Cancer* 1992; 70: 2831-2834.
24. Podoloff D.A., Kim E.E. Sub-Supe-Scan-Manifestation of bone marrow metastases? *Clin. Nucl. Med.* August 1989 Vol.14 597-601.

25. Mensi J.L., Berger U., Easton D. et al. Micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer; evaluation as an early predictor of bone metastases. *Br.Med.J.* 1987; 295: 1093-1096.
26. Duncker C.M., Carrio I., Berna L. Radioimmune Imaging of bone marrow in patients with suspected bone metastases from primary breast cancer. *J.Nucl.Med.* 1990; 31: 1450-1455.
27. Muindi J., Coombes R.C., Golding S., Powle S.T.J., Kahl O., Husband J.E. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br.J.Radiol* 1983; 56: 233-236.
28. Frank J.A., Ling A., Patronas N.J. MRI in oncology November 1990; 155:1043-1048.
29. Rubens R.D. and Fogelman I. (Eds). *Bone Metastases: Diagnosis and Treatment* 1991; 1-120.
30. Comon D.R., deLong R.P. The role of the vertebral venous system in the metastases of cancer to the spinal column. *Cancer* 1951; 5: 610-618.
31. Edelstyn G.A., Gillespie P.J., Grebbel F.S. The radiological demonstration of osseous metastases; experimental observations. *Clin Radiol* 1967; 18: 158-162.
32. Vogler J.B. 3d, Murphy W.A. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988; 168: 679-693.
33. Datz F.L., Taylor A.Jr. The clinical use of radionuclide bone marrow imaging. *Semin Nucl.Med.* 1985; 15(3): 239-259.
34. Desai A.G., Thakur M.L. Radiopharmaceuticals for spleen and bone marrow studies. *Semin Nucl.Med.* 1985; 15(3): 229-238.
35. Wahren B., Gahrton G., Ruden U. et al. Clinical evaluation of NCA in patients with chronic myelocytic leukemia. *Int.J.Cancer* 1982; 29: 133-137.
36. Martindole A.A., Papadimitriou M.J. Tc-99m Antimony Colloid for bone marrow imaging. *J.Nucl.Med.* 1980; 21: 1035-1041.

37. Von Dyke D., Shkurkin C. Differences in distribution of erythropoietic and reticuloendothelial marrow in hematologic disease. *Blood* 1967; 30: 364-373.
38. Haddock G., Gray H.W., Mc Killop J.H.  $^{99m}\text{Tc}$ -Nanokolloid bone marrow scintigraphy in prostatic cancer. *British Jour. Of Urology* 1989; 63: 497-502.
39. Fordhem E.W., Ali A.: Radionuclide imaging of the bone marrow. *Semin-Hoematol* 1981; 18: 222-239.
40. Blend M.J., Pavel D.G. Bone marrow imaging; a comparison study using a  $^{99m}\text{Tc}$ -sulphur colloid versus a new  $^{99m}\text{Tc}$ -microaggregated albumin. *Nucl.Med.Commun* 1986; 7(10): 787-789.
41. Subramanian J.G.  $^{99m}\text{Tc}$ -stannous Phytate: A new in vivo colloid for imaging the reticuloendothelial system. *J.Nucl.Med.* 1973; 14: 459.
42. Robert G.Hamilton  $^{99m}\text{Tc}$ -Phytate as a bone marrow imaging agent; biodistribution studies in animals. *J.Nucl.Med.* 1977; 18: 563-565.
43. Lillien D.L., Berger H.G., Anderson D.P.  $^{111}\text{In}$  chloride: A new agent for bone marrow imaging. *J.Nucl.Med.* 1972; 14: 184-186.
44. Goodwin D.A., Goode R., Brown L.,  $^{111}\text{In}$  labelled transferrin for detection of tumors. *Radiology* 1971; 100: 175-179.
45. Aburano T. Yokoyama K. Shuke N. et al. Tc-99m HMPAO-labeled leukocytes for hematopoietic marrow imaging. Comparison with In.111.chloride. *Clin.Nucl.Med.* 1992; 17(12): 938-944.
46. Bordes M., Knobel S., Martin F. Carcinoembryonic antigen (CEA) and related antigens in blood cells and hematopoietic tissues. *Eur.J.Cancer* 1975; 11: 783-786.
47. Noworolska A., Herdozinska A., Richter R. et al. Non specific cross-reacting antigen (NCA) in the individual maturation stages of myeloid cell series. *Br.J.Cancer* 1985; 51: 371-377.

48. Joseph K., Hoffken H.: In vivo labelling of granulocytes with  $^{99m}\text{Tc}$ -anti NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur.J.Nucl.Med.* 1988; 14: 367-373.
49. Henskin R.E, Boles M.A., Dillehay C.L. *Nuclear Medicine* Copyright 1996 by Mosby-Year Book; Inc. Volum II: 1231-1246.
50. Reske S.N., Zillkens K.M., Glockner M.W. et al: Localization of subacute and chronic inflammatory lesions by means of Tc-99m labelled murine monoclonal anti NCA antibodies. *J.Nucl.Med.* 1989; 30: 805.
51. Weber D.A., Makler P.T., Watson E.E. Radiation absorbed dose from technetium-99m labelled bone imaging agents. *J.Nucl.Med.* 1989; 30: 1117-1122.
52. Watkinson J.C., Allan S.J., Laws D.E. The pharmacokinetics and biodistribution of Technetium-99m (V) Dimercapto succinic acid in an animal tumor model. *J.Nucl.Med.* 1991; 32: 1235-1238.
53. Ohta H., Endo K., Fujita T. Imaging of soft tissue tumor with Tc (V)-99m-DMSA. A new tumor seeking agent. *Clin.Nucl.Med.* 1984; Vol 9: 568-573.
54. Kashyop R., Babbar A. Tc-99m (V) DMSA imaging. A new approach to studying metastases from breast carcinoma. *Clin.Nucl.Med.* 1992; Vol 17: 119-122.
55. Ohta H., Yamamoto K., Endo K. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J.Nucl.Med.* 1984; 25: 323-325.
56. Wulfrank D.A., Schelstraete K.H. Analogy between tumor uptake of technetium (V)-99m Dimercaptosuccinic acid (DMSA) and technetium-99m-MDP. *Clin.Nucl.Med.* 1989; Vol (14):588-593.
57. Jeghers O., Puttemans N., Urbain D. Technetium-99m DMSA Uptake by Metastatic Carcinoma of the Prostate. *J.Nucl.Med.* 1986; (27)7: 1223-1224.

58. Watkinson J.C., Lazarus C.R. Technetium-99m (V) Dimercaptosuccinic acid uptake in patients with head and neck squamous carcinoma: Experience in Imaging. *J.Nucl.Med.* 1989; 30: 174-180.
59. Kunkler I.H., Merrick M.V., Rodger A. Bone scintigraphy in breast cancer; a nine year follow up. *Clin. Radiol* 1985; 36: 279.
60. Reske S.N., Konstens J.H., Gloeckner W. et al. Radioimmuno imaging for diagnosis of bone marrow involvement in breast cancer and malignant lymphoma. *Lancet* 1989; 1:299-301.
61. Ohta H., Endo K., Fujita T. et al:Imaging of head and neck tumours with technetium (V)-99m DMSA; a new tumour seeking agent. *Clin.Nucl.Med.* 1985; 10:855.
62. Galasco CSB. Mechanism of uptake of bone imaging isotopes by skeletal metastases. *Clin.Nucl.Med.* 1980; 5: 565.
63. Stone C.K., Sisson J.C. What causes uptake of Tc-99m MDP by tumour; a case where the tumour appeared to secrete a hypercalcemia-causing substance. *J.Nucl.Med.* 1985; 26: 250.