

44564

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

MEMEDE LOKALİZE KİTLELERİN NİTELİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE TL-201 KLORÜR VE
TC99M-NANOKOLLOİD'İN YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ARİF ENGİN DEMİRÇALI

SAMSUN-1995

44564

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	39
SONUÇ.....	44
ÖZET.....	45
KAYNAKLAR.....	47

GİRİŞ

Kadınlarda görülen malign tümörlerin %20'sini oluşturan meme kanseri , kanserin neden olduğu ölümler arasında ikinci sırada bulunmaktadır. Günümüzde cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerinde sağlanan büyük gelişmelere karşın , meme kanserlerinin tedavisinde elde edilen sonuçlar yüz güldürücü değildir. Meme kanseri tedavisinde karşılaşılan en önemli sorun tanının erken dönemde konulmasındaki güçluktur. Bu dönemde teşhis edilen vakalara uygulanan efektif tedavi hayatta kalma oranını belirgin olarak yükseltmektedir.

Memede lokalize kitlelerin niteliğinin kesin ayırımı histopatolojik olarak yapılmaktadır. Tanıya yardımcı olarak sintigrafi , mammografi , ultrasonografi , transillüminasyon , kserografi ve termografi gibi yöntemler sayılabilir.

Nükleer tıpta memede yer kaplayan lezyonların malign veya benign karakterinin ayırımı ve metastazlarının saptanması için Galyum 67 sitrat (^{67}Ga) , Talyum-201 klorür (^{201}Tl) , Meta İyodo Benzil Guanidin (MIBG) , Monoklonal antikolar { Teknesyum $^{99\text{m}}$ Tc ve İndium 111 'le (^{111}In) bağlanabilen } , $^{99\text{m}}$ Tc-pentavalan (V)-Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) , $^{99\text{m}}$ Tc-Metoksi İzo Bütıl İzonitril (MIBI) gibi ajanlar kullanılmaktadır. Sayılı merkezlerde bulunan Pozitron Emisyon Tomografide (PET) Flor-18 (^{18}F)-deoksi glüköz (FDG) kullanılarak tümörler , metastazları ve tedaviye alınan yanıtlar etkin bir şekilde değerlendirilmektedir. Çalışmamızda tümör görüntülenmesinde önemli bir yere sahip olan ^{201}Tl radyoizotopunun memede lokalize olan benign veya malign kitlelerin ayırımındaki önemi araştırılmıştır. Primer kemik tümörlerinde akümülyasyon gösterdiği bilinen $^{99\text{m}}$ Tc-Nanokolloid'in meme tümörlerinin ayırıcı tanısındaki rolü ^{201}Tl ile kalitatif ve kantitatif olarak karşılaştırılarak incelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Embriyoloji , Anatomi , Fizioloji

Memeler ektodermden gelişen , değişime uğramış ter bezi niteliğindedir. İntrauterin hayatın 6. haftasında embriyonun ön yüzünde , kol tomurcuğundan ayak tomurcuğuna kadar uzanan ektodermin kalınlaşmasıyla ilkel süt çizgileri adını alan oluşumlar belirir. Bu oluşumların yetişkinlerde koltuk altından başlayıp meme başından geçen ve kasık bölgesinin 1/3 iç kısmında sonlandığı düşünülmektedir. Gelişimin normal olduğu durumlarda pektoral bölgedeki kabarıklıklar kalırken diğer bölgeler kaybolur. Pektoral bölgedeki bu iki kalıntıdaki hücreler çoğalır ve embriyonun 5. ayında 15-20 kadar kordon yaparlar. Kordonların arborizasyon ve kanalizasyonundan meme kanalları ve asiniler oluşmaktadır¹.

Memeler , toraksın önünde ve sternumun iki yanında yer alıp , kapladığı alan olarak vertikal ekseninde 2. kosta seviyesinden 6. kosta seviyesine kadar , horizontal ekseninde sternum kenarından ön koltukaltı çizgisine kadar uzanmaktadır. Meme dokusunun koltukaltı kuyruğu olarak adlandırılan bir çıkıntısı m. pectoralis major'ün alt kenarı boyunca yana ve yukarı giderek koltukaltı çukuruna varır. Meme bezi , meme başı çevresinde ışımsal biçimde yer alan 15 yada 20 kadar lobdan meydana gelir. Parankim ise salgı yapan , içleri tek katlı küboid veya silindirik epitelle döşeli , dışları ise oldukça yoğun bağ dokusu ile sarılı asinilerden oluşur. Asiniler bir araya gelerek lobülüsleri , lobülüsler de lobları meydana getirirler. Lobülüs kanallarının birleşmesi ile meydana gelen ana kanallar meme başına açılmadan önce sinüs laktiforus adı verilen genişlemeler yaparlar^{2,3}.

Meme bezinin önünde ve arkasında yer alan fasiyalardan ön yüzde bulunan memeyi bütünüyle örtmeyen yüzeysel fasiya , deriye ve derin fasiyaya

dođru lobları birbirinden tam ve dűzgűn olarak ayırmayan uzantılar gűnderirler. Cooper ligamanları adını alan , içinde lenf damarlarının geçtiđi fibrűz doku kuřakları kanserin yayılma ve ilk belirtilerinin ortaya çıkması bakımından önem tařırlar.

Meme bařlıca ű kaynaktan kan alır. Bunlar ;

1. **A. aksillaris**'in yan torasik dalı ,
2. **A. mammaria interna**'nın perforan dalları ,
3. **A. interkostalis**'lerin yan dallarıdır.

Venler ise arterlere yandaşlık ederler^{2,3}.

Memenin lenf sistemini areola altındaki subareolar (sappey) pleksűs ile meme bezinin arkasında ve m. pektoralis majorűn nűnde yer alan derin bűyűk pleksűsler yapmaktadır. Asiniler stromadaki kılcal lenf damarlarının meydana getirdiđi kűűk pleksűslerle sarılıdır. Bu pleksűslerden çıkan lenf damarlarının bir bűlűmű birbirleri ile birleřerek daha bűyűk damarlar halinde meme kanallarını izler ve subareolar lenf pleksűsűne açılırlar. Lenf damarlarının bir bűlűmű memenin arka yűzűnde bulunan derin pleksűse gitmektedir. Asinilerin çevresindeki pleksűsten çıkan bir kısım lenf damarları da Cooper ligamanlarında seyrederek dođrudan deri lenfatiklerine karıřır. Meme derisini drene eden lenfatikler ise subareolar pleksűsteki lenf damarları ile geniř anastomozlar yapar.

Yűzeyel ve derin pleksűsten çıkan ana lenf damarları bařlıca ű yolla memenin bűlgesel lenf bezlerine ulařır.

1. **Aksiller yol** : Subareolar pleksűsten çıkan lenf damarları m. pektoralis majorűn dıř kenarı boyunca ilerleyerek koltukaltı lenf bezlerinin çeřitli seviyelerinde yer alan subpektoral , apikal , santral , lateral ve subskapular lenf gruplarına dűkűlűrler.

2. **Transpektoral yol** : Memenin derin pleksűsűnden çıkan lenf damarları m. pektoralis majorű delip geçtikten sonra iki pektoral kas arasında yer alan

interpektoral (Rotter) ganglionlara döküldüğü gibi yukarıya doğru ilerleyerek infraklaviküler bezlere ulaşır.

3. Mammaria interna yolu : Subareolar pleksüsün santral ve medial bölgeleri ile derin pleksüsten çıkan lenf damarlarının çoğu m. pektoralis major , minör ve interkostal kasları delip geçtikten sonra mammaria interna lenf bezi grubuna varır.

Kanser yayılımında önemli bir rolü olan ikincil lenf yolları :

a) Bir tarafın meme derisi lenfatikleri karşı tarafın deri lenfatikleri ile birleşir.

b) Memenin alt-iç kadranı prosessus ksifoideus'a çok yakındır ve bu bölgedeki lenfatikler linea albanın üst ince kısmı aracılığı ile periton boşluğuna açılabilir.

c) Memenin alt-iç ve alt-dış kadranındaki lenfatiklerin bir kısmı m. rektus abdominis kılıfını delen arterler boyunca ilerler ve rektus kası lenfatikleri ile birleşme yaparlar.

d) Her iki mammaria interna lenf damarları arasında bağlantılar vardır.

Komşu bölge lenfatiklerini , meme lenfatikleri ile birleştiren bu yollar kanserli dokunun karşı meme , karaciğer ve periton boşluğuna yayılmasına neden olur.

Memede servical pleksüs ve interkostal sinirlerden gelen zengin bir sinir ağı bulunmaktadır²⁻⁴.

Puberteye kadar meme dokusunda yavaş bir gelişime yol açan hormon kontrolü neonatal devrede başlamaktadır. Puberteye kadar ufak bir areola ile rudimanter kalmış duktus ve glandüler yapılardan oluşan memenin bu gelişimi erkek ve kız çocuklarında bu dönemde farklılık göstermezler. Puberte döneminde östrojen salgısının artışı dolayısıyla başlayan follikül olgunlaşması meme başının büyümesine , duktusların uzamasına ve epitel örtüsünün artmasına neden olur.

Duktus çevresindeki fibröz dokunun artması ile meme lobülleri şekillenmeye başlar. Korpus luteum oluştuğunda salgılanan progesteron hormonu meme lobülleri ve asiniler geliştirmektedir.

İnfantil kontürlerini 10-14 yaşına kadar koruyan meme dokusu ilk menstruasyonu takiben 1-1.5 yıl içinde iyice gelişerek erişkin meme dokusu görünümüne ulaşır.

Gebelikte hipofiz ön lobunun salgıladığı laktojenik hormon (prolaktin) süt salgılayacak olgunluğa erişmiş bulunan memelerde doğumdan 3-4 gün sonra süt salgısını başlatır. Çocuğun emmesi de mekanik bir uyarıcı olarak laktasyonu devam ettirir. Östrojen hormonu verilmesi ve emzirmenin kesilmesi süt salgısını inhibisyona uğratar⁴⁻⁶.

Klimakteriumu izleyen günlerde meme parankimasi yavaş yavaş atrofiye uğrayarak yerini yağ dokusuna bırakır ve fibröz kapsülü gevşeyerek biçimi bozulur⁶.

MEME KANSERİ

Dünyada ve yurdumuzda kadınlarda görülen kanserlerin yaklaşık olarak %21' ini meme kanserleri oluşturur. Kadınlarda meme kanserlerine yakalanma insidansı 40 ile 70 yaş arasında fazla , 10 yaşından önce ve 70 yaşından sonra oldukça azdır. Meme kanserlerinin etyolojisinde overler , hiperöstrojenemi , heredite , süt ile geçen bir faktör , immünoloji , coğrafi dağılım , çocuk emzirmeme , hamile olmama ve virüsler gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır².

Histopatolojik tipleri

A) Paget hastalığı

Meme kanserlerinin %2'sini oluşturur. Meme başındaki duktuslardan çıkan Paget hastalığının ilk belirtisi erozif ve ülseratif değişikliktir. Nadiren kendini meme başı altında kitle ile belli eder. Yavaş gidişli olduğu için yıllarca egzema

görünümünden başka bulgu vermeyen Paget hastalığı ancak ileri dönemlerde palpe edilebilir^{2,3,6,7}.

B) Meme kanallarının kanserleri

1. İnfiltratif olmayan meme kanserleri

Komodo kanserler ile papiller kanserlerin ortalama %16'sında infiltrasyon gücünün olmadığı izlenmiştir. Kanallar içinde büyüyen bu tümörler bazal membranı aşmazlar. Bu tip kanserlerin operasyon sonucu 5 yıllık yaşama şansı %100'e yaklaşır^{2,3}.

2. İnfiltratif meme kanserleri

a) Papiller kanserler

Meme kanserlerinin arasında rastlanma oranı %1'den az olan papiller kanserler kanallar içerisinde büyüyerek bütün bir meme segmentinin kanal sistemine yayılır. Daha sonra tüm meme dokusunu işgal ederek sınırları belli tek veya çok sayıda kistik kitleler meydana getirir. Papiller kanserler menşey bakımından intraduktal papillomlarla bağlantısı bulunmamaktadır. Meme başından gelen kanama vakaların çoğunda ilk belirtiyi oluşturmaktadır. Kitlenin palpasyonunda diğer kanserlere oranla belirgin yumuşaklık hissedilir. Tümörün lenf bezlerini tutma eğilimi az olduğu için koltukaltı lenf bezlerini tutuncaya kadar büyük hacimlere ulaşmaktadır^{2,3}.

b) Komodo kanserler

Papiller kanser gibi kanal içinde büyümeye eğilimlidir. Tümörün yayıldığı kanalların duvarında fibröz doku artar , duvar kalınlaşır ve kalsifikasyonlar oluşur. Kanallar içinde toplanan kanserli doku ve nekrotik artıklar meme sıkıldığında beyaz kurtçuk görünümü aldığı için komodo karsinom adını almıştır.

Yavaş büyüyen bir tümör olan komodo kanser vakalarından %15'inde koltukaltı lenf bezlerine olan yayılım çoğu kez enfeksiyon belirtileri ile beraber

görülür. Deri ve meme başı çekilmesine tümörün geç evrelerinde rastlanır. Radikal mastektomi ile 5 yıllık yaşam %75 dolaylarındadır^{2,3,7}.

c) Bağ dokusu artışı ile birlikte olan kanserler

Meme kanserlerinin %78'ini içine alan bu tümör grubunun ortak özelliği sklerotik stroma reaksiyonu ile birlikte bağ dokusu oluşturmalarıdır. Bu özellikleri ile skirö kanser olarak adlandırılan tümörde fibröz doku fazlalığı , sertliği artırır. Kenar düzenliliği bozuk olan ve etrafındaki dokulara sıkıca yapışan skirö kanserler erkenden deride çekilme yapar².

d) Medüller kanser

Meme kanserlerinin %5'ini oluşturan medüller kanserler kapsüllü olmaları , meme dokusu içinde kolayca hareket etmeleri ve menapozdan önce görülmeleri nedeniyle fibroadenomlara ve kistlere çok benzerler. Lokal olarak büyümeye eğilimli olan tümör %40 olguda koltukaltı lenf bezlerini tutar. Tedavi sonrası 5 yıllık yaşam %85-90 dır³.

e) Kolloid kanser

Oluşturdukları büyük ve kapsüllü kitleleri ile kistik bulgu veren ve medüller kanserlere çok benzeyen kolloid kanserlerinin histopatolojik kesitleri bu tümörlerin yüzeylerinin jelatine benzeyen müsin salgısı ile örtülü olduğunu göstermektedir².

C) Meme lobüllerinin kanserleri

1. İnfiltratif olmayan kanserler

Genç kadınlarda daha çok rastlanılan ve meme kanserleri arasında %5'lik bir orana sahip asinar kökenli tümördür. Başlangıç döneminde lobül içerisinde lokalize olurlar ve belirli bir kitle vermezler.

2. İnfiltratif kanserler

İnsitu kanserlerin bazal membranı aşmış meme parenkimasını infiltre etmeleri ile oluşan bu tümör grubunda lenf yollarını geç devrede tutanların tedavi sonuçları iyidir^{2,3,7,8}.

D) Seyrek görülen meme kanserleri

1. Enflamatuvar kanserler

Meme kanserlerinin %4'ünü teşkil eden bu tümörler erken dönemde lenf yollarına yayılırlar. Deri altı lenfatikleri tümör embolisiyle tıkanıdığı zaman deri üzerinde eritem ve ödem oluşur. Prognozun son derece kötü olduğu tümör , kırmızı ve sıcak görünümüyle daha çok memenin iltihabi hastalıklarına benzer^{2,3,7}.

2. Epidermoid kanserler

Kanal epitelinden çıkan epidermoid kanserlerin mikroskopik görünümü diğer kanserlere benzer^{2,3,7}.

3. Adenoid kistik kanser

Çok nadir olarak karşılaşılır ve lokal eksizyonla tedavi edilir^{2,3,7}.

Meme kanserlerinin İnternasyonal Kanser Savaş Birliğine (İKSB) göre evrelendirilmesi :

T- Primer tümör

T₁- Tümörün en büyük boyutu 3cm den küçüktür. Deri sağlamdır. Tümör Paget tipi ise lezyon sınırlıdır.

T₂- Tümör 3 cm den büyüktür , deride çekilme veya meme başında retraksiyon yapmaktadır.

T₃- Tümörün büyüklüğü ne olursa olsun deri infiltrasyonu , ülserasyonu , ödemi ile pektoral kaslara veya göğüs duvarına infiltrasyonu bulunur.

N- Bölgesel lenf bezleri

N₀- Koltukaltı lenf bezleri palpe edilmemektedir.

N₁- Koltukaltı lenf bezleri palpe edilebilir , fakat etrafa yapışık değildir.

N₂- Palpe edilen lenf bezlerinin birbirlerine veya çevre dokulara yapışık olduğu görülür.

M- Uzak metastaz

M₀- Uzak metastaz yoktur.

M₁- Klinik ve tanı yöntemleriyle metastazların varlığı saptanır.

Evre I - T₁N₀M₀ ; T₂N₀M₀

Evre II - T₁N₁M₀ ; T₂N₁M₀

Evre III - T₃N₀M₀ ; T₃N₁M₀ ; T₃N₂M₀ ; T₁N₂M₀

Evre IV - M₁'in bulunduğu tüm biçimler olarak yapılmaktadır^{2,3}.

Klinik bulgular

1- Memede kitle ve kitlenin lokalizasyonu

Sert ve irregüler olan ve fibröz doku artımı sonucu çevre dokulara yapışan kitlenin , büyüdükçe tümör/sağlam doku arasındaki sınırı kaybolmaktadır. Meme kanserleri en çok üst-dış kadranda en az alt-iç kadranda görülmektedir.

2- Ağrı

Memede yer kaplayan tümöral kitlelerde ağrının olmayışı kitlenin malign olabileceği ihtimalini düşündürmelidir.

3- Portakal kabuğu görünümü

Meme kanserinde kitlenin büyümesi Cooper ligamanlarını gererek deride portakal kabuğu görünümüne neden olur.

4- Meme başı akıntısı

Meme kanseri vakalarında meme başından akıntı gelmesi özellikle beklenen bir bulgu değildir.

5- Meme derisinde ülser , kızarıklık ve ödem

İlerlemiş vakalarda tümör kitlesinin deriye doğru büyüüp , deriyi infiltre etmesi ile oluşmaktadır.

6- Göğüs duvarına yapışma

İlerlemiş vakalarda lezyonun pektoral ve interkostal kaslarla birlikte kostalara infiltrasyon olması memeyi göğüs duvarına yapıştırarak hareketini imkansız hale getirir.

7- Kolda ödem

Aksilla lenf düğümlerine metastaz sonucu kolda ödem meydana gelir.

8- Bölgesel lenf bezi metastazı

Meme kanseri lokal başlayan ve lenf sistemi aracılığıyla sistemik yayılım gösteren bir hastalık olduğu için aksiller ve özellikle supraklaviküler lenf bezlerinde metastazın bulunması hastanın cerrahi tedavi şansının kaybolması bakımından önemlidir.

9- Uzak metastazlar

Bölgesel lenf bezlerini aşarak veya damar invazyonu sonucunda dolaşıma karışan kanser hücreleri görülme sıklığına göre akciğer , plevra , kemik , karaciğer , periton , adrenal , beyin ve over gibi organlarda metastazlarını yapmaktadır.

Tanı Yöntemleri

Transillüminasyon

Karanlık bir odada , memeye yöneltilen parlak ışık aracılığıyla yapılır . Kistik kitleler yarı saydam , solid kitleler ise koyu renk refle verirler.

Termografi

Malign tümörler normal dokulardan daha fazla kızıl ötesi ışın yayarlar . Termografi yönteminde hassas kağıtlar üzerinde tümör diğer dokulara oranla farklı görünüm vermektedir.

Kserografi

Memenin X ışınları yardımıyla elektrik yüklenmiş selenyum levhalarında görüntüsünü almaktır. Meme dokusundaki lezyonlar mammografiden daha iyi bulgular verir.

Ultrasonografi

Memenin kistik lezyonlarını göstermede faydalıdır.

Mammografi

Bu yöntemde kanserli dokunun verdiği görüntü yoğunluğu homojen değildir ve düzgün olmayan kenarları iğne biçimi çıkıntılar gösterir. Vakaların %30'unda kanser için tipik olan , küçük ve çok sayıda kalsifikasyon odakları bulunur. Benign kitleler mammografide homojen , kenarları düzgün bulgu verirler. Mammografi , meme başında akıntı yapan ve biyopsiyi gerektiren küçük intraduktal oluşumlarda biyopsi alanını belirlemede , koltukaltı metastazlı ancak primer yeri bilinmeyen meme kanserinin lokalizasyonunu göstermede ve kanser taramasında asemptomatik evredeki vakaların ortaya çıkarılmasında oldukça faydalıdır.

Bilgisayarlı Tomografi

Memede yer kaplayan lezyonların tanısında Bilgisayarlı Tomografi'nin kullanımı oldukça sınırlıdır.

Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Planar Manyetik Rezonans görüntü sonuçlarının yorumlanması güçlük göstermekte ve deneyim gerektirmektedir. Kontrastlı Manyetik Rezonans görüntülerinde Gadolonyum-Di etilen triamin penta asetik asit (Gd-DTPA) malign tümörlerde tutulum göstermektedir. Gd-DTPA'nın benign olaylarda tutulumu gösterildiğinden yanlış pozitifliklere neden olmaktadır.

Sintigrafi

Galyum 67 Sitrat memede yer kaplayan lezyonların niteliğinin belirlenmesinde ilk kullanılan radyoaktif maddelerdendir. Günümüzde bu ajanın kullanımı özgülüğün düşüklüğü nedeniyle ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 'ye göre daha azdır. ^{201}Tl miyokard perfüzyon ajanı olarak kullanımının yanında benign ve malign meme kitlelerinin ayırımında oldukça efektiftir. $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 'ninde meme kanserlerinde yüksek duyarlılık ve özgülükle tutulduğu gösterilmiştir. $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, ^{201}Tl 'e oranla fiziksel özelliklerinin üstünlüğü (ideal enerji düzeyi , yarılanma ömrünün kısalığı , hastaya daha az radyasyon verilmesi , her zaman elde edilmesi gibi) bazı araştırmalara göre bu ajanı memede yer kaplayan lezyonların niteliğinin belirlenmesinde ön plana çıkartmaktadır.

Sitoloji

Meme başından gelen akıntıda malign hücrelerin aranmasıdır. Özellikle palpasyonla bir kitlenin ortaya konulmadığı durumlarda yol gösterici rol oynar.

Biyopsi

Meme hastalıklarının tanısında kesin tanı yöntemidir. Biyopsinin endike olduğu durumlar :

- Memede kitle palpe edilmesi ,
- Gebelik ve laktasyon dışında meme başından gelen akıntının varlığı ,
- Nedeni bilinmeyen ülseratif ve egzematiform lezyonlar ,
- Tedaviye direnç gösteren memenin iltihabi durumları ,
- Mammografi veya diğer tanı yöntemleriyle saptanan kitleler sayılabilir.

Biyopsi teknikleri :

a) Eksizyonel biyopsi :

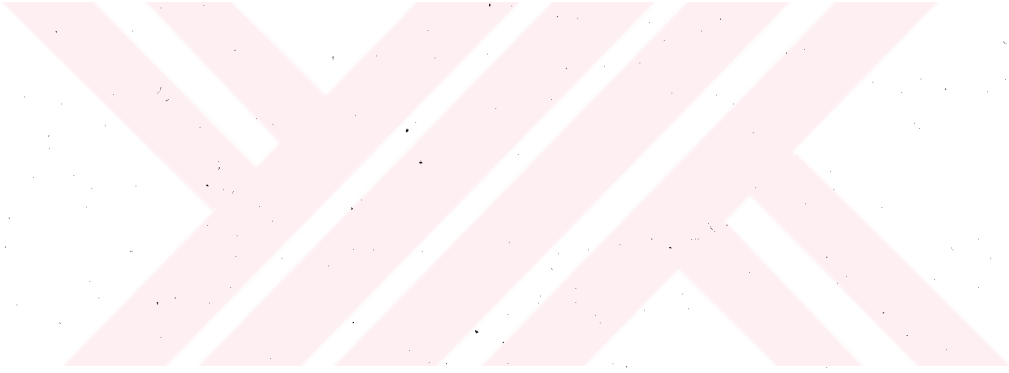
Fizik bulgularla benign lezyon olarak düşünülen vakalarda kitleler bütünüyle çıkarılmaktadır.

b) İnsizyonel biyopsi :

Büyük ve etrafına yapışık , sınırları düzensiz malign lezyonlarda kitlenin bütünü çıkarılmadığından , kitleye küçük bir kesi yapıp histopatolojik muayene için gerekli olan materyalin alınmasından ibarettir.

c) İğne aspirasyon biyopsisi :

Özel bir iğne (Vim-Silverman) ile deri üzerinden tümör içine girilerek gerekli parçanın alınması ile yapılmaktadır. Kistik oluşumlarda tetkik için gerekli sıvı bu yöntemle alınabilir^{2,3,7}.



Tümör görüntülenmesinde kullanılan radyonüklidler

1.Talyum - 201 klorür : ^{201}Tl doğal Talyum metalinin siklotron içinde 31 MeV lik protonlarla bombardıman edilmesi ile elde edilir. Oluşan ürün mineral asitte çözünür hale getirildikten sonra iyon - değiştirici kromatografi yöntemi ile Pb-201 (^{201}Pb) den ayrıştırılır. Ayrıştırılan ^{201}Pb , ^{201}Tl 'e yıkılır. İyon-değiştirici ile izole edilen ^{201}Tl , HCl dissolüsyonu ile kuruması için evapore edilir. ^{201}Tl 'in klorür tuzu NaOH ortamında çözünür hale getirildikten sonra pH 7'de , sterilize edilip taşıyıcı Tl'lar için teste uygun hale getirilir. ^{201}Tl 'in radyokimyasal saflığı %95'den az olmamalıdır. ^{201}Tl içinde gamma spektroskop ile tespit edilen saflığı bozan radyoaktif maddeler ^{200}Tl (%2) , ^{202}Tl (%2.7) ve ^{203}Pb (% 0.7) den oluşmaktadır. Benzil alkol ile korunan nonpirojenik izotonik NaCl içinde 1ml'de/1mCi olacak şekilde hazırlanan ^{201}Tl solüsyonlarında pH 4.5 ile 7.5 arasında deęişir⁹.

^{201}Tl elektron yakalanma yolu ile 73.1(%85) keV'lik X ışını , 135 (%2.5) ve 165 (%10) keV'lik gamma ışınları yayarak Hg-201'e (^{201}Hg) yıkılmaktadır. ^{201}Tl 'in yarılanma ömrü 72 saattir. ^{201}Tl 'in 1 mCi'si 1 cm'lik mesafeden 4.7 R'lik gamma ışını yaymakta ve 0.0006 cm'lik kurşun blokla ışınların yarısını durdurmak mümkün olmaktadır⁹.

IV olarak verilen ^{201}Tl 'in %90'mın plazma klirens hızı istirahat durumunda 20 dakika , egzersiz halinde ise 90 saniyedir . Miyokard tarafından radyonüklidin ekstrakte edilmesi istirahat halinde 10-30 dakika , egzersizde ise 5 dakikadır . Miyokard tarafından ekstrakte edilen doz , total dozun %3-5'i olmasına karşın hedef doku / hedef olmayan doku oranı oldukça yüksektir. Biyolojik yarı ömrü 10 gün olan ^{201}Tl 'in 2mCi'si için 3 radlık radyasyon dozuna maruz kalan ve bu nedenle kritik organ olan böbreklerden 24 saatte radyonüklidin %5'lik bölümü ekskrete edilirken , çok ufak bir miktarı fekal yolla atılır⁹.

Miyokard perfüzyon ajanı olan ^{201}Tl , K^+ analogu olarak Na-K-ATPaz aktivitesine bağlı olarak hücre içi uptake gösterir. ^{201}Tl 'in Na-K-ATPaz enzimine bağlanması K^+ 'a göre daha kuvvetli olduğundan (K^+ enzimin bir , ^{201}Tl ise iki yüzüne bağlanır) hücreden klirensi K^+ 'a göre uzundur (1-6 saat) ¹⁰.

^{201}Tl 'in miyokard hücreleri tarafından ekstraksiyonu , miyokardı besleyen kan akımı ve miyokard hücrelerinin membran bütünlüğünü korumak için gerekli olan oksijen konsantrasyonu ile yakın ilişkilidir ¹⁰⁻¹².

Malign tümör hücrelerinde K^+ analogu olan Cs-131'in (^{131}Cs) akümülyasyonunun gösterilmesinden sonra yapılan çalışmalarda ^{201}Tl 'in de tümör hücreleri tarafından tutulduğu gösterilmiştir. ^{201}Tl 'in tümör dokusunda , normal hücrelere göre daha fazla tutulum göstermesi miyokard hücresinde olduğu gibi, kanlanma ve Na-K-ATPaz aktivitesindeki (metabolizmada olan hızlanma) artışa bağlıdır. Benign tümörlerin bazılarında da kanlanma ve metabolizma artışı ^{201}Tl akümülyasyonuna neden olmaktadır ¹⁰. Bu tür benign vakalarda radyonüklid enjeksiyonundan 2-3 saat sonra alınan geç imajlarda ^{201}Tl 'in hücre içi temizlenmesinin malign tümörlere göre hızlı olması sonucu radyoaktivite daha az sebat etmektedir. Malign vakalarda elde edilen geç dönem görüntülerinde erken döneme göre lezyonun intensitesinde artma izlenmektedir ¹³⁻¹⁷.

2.Galyum-67 sitrat : ^{67}Ga sitrat , siklotron içinde zenginleştirilmiş Çinko-68'in (^{68}Zn) 12 ile 22 MeV'luk protonlarla bombardıman edilmesi ile elde edilir.HCl ile çözünür hale gelen Galyum , izopropil eter ile ekstrakte edilir ve kalıntılardan temizlenir. Evapore edilerek kurutulmadan önce ether ile tekrar ekstrakte edilen ^{67}Ga , NaOH ve yüksek pH ortamında sitratla birleştirilir. Protondan zengin radyonüklid olan ^{67}Ga sitrat elektron yakalanması ile stabil ^{67}Zn ' ye yıkılır. Bu yıkılım sırasında 93 keV (%38) , 185 keV (%24) , 300 keV (%16) ve 394 keV' lik gamma ışınları yayar.

^{67}Ga iv olarak verildikten sonra dolaşımında 3 komponentli eksponansiyel bir azalım gösterir (%48' i 30 dakika , %12' si 4 saatte , %38'i 38 saatte). Dolaşımında 24.saatte %20'si , 48.saatte %10'u , 72.saatte %5'i kalan ^{67}Ga böbrekler , karaciğer ve bağırsaklar yoluyla atılım gösterir¹⁸.

Biyolojik olarak demir iyonu analogu olan ve dolaşıma verildikten sonra transferrine bağlanan ajan apse , tümör ve metastazların gösterilmesinde kullanılmaktadır. Tümörlerde Galyumun tutulma mekanizmaları ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır :

1- Galyum ile ferritin kompleksi kapiller endotelinden sızarak tümör hücresi yüzeyinde bulunan transferrin reseptörlerine bağlanır. Bu kompleks daha sonra hücre içine girer ve demir bağlayıcı proteinlere bağlanır.

2- Laktoferrin gibi demir bağlayıcı proteinler lenfoma türü bazı tümörlerde mevcuttur ve galyumun tümör dokusunda tutulmasında önemli rol oynarlar.

3- Transferrine bağlı galyum molekülü iyonik formdadır ve difüzyon yolu ile tümör hücresine girer.

4- Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda galyumun tümör hücrelerinin lizozomlarında lokalize olduğu ileri sürülmektedir^{19,20}.

3. Teknesyum ^{99m}Tc bileşikleri : Periyodik tablonun VIIB bölümünde yer alan ^{99m}Tc , nötron aktivasyonu veya jeneratör üretim reaksiyonu olan fizyon ile elde edilmektedir. ^{99m}Tc iv olarak verildikten sonra İyot-131 (^{131}I)'e benzer şekilde tiroid , tükürük bezleri , mide mukoza hücreleri ve beyin koroid pleksusunda lokalize olur. 140 keV'luk (%88) enerji düzeyi, 6 saatlik yarı ömrü , beta ışın yaymaması , hastaya az radyasyon vermesi ve hastane ortamında jeneratörden her an elde edilebilmesiyle uygun bir radyoizotoptur²¹. Nükleer tıpta uygun gamma emisyon özellikleriyle oldukça fazla kullanım alanı olan Teknesyum uygun farmasötiklerle kolaylıkla birleştirilerek tümör görüntülenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

① **^{99m}Tc-MIBI** : Lipofilik ve katyonik bir ajan olan ^{99m}Tc-MIBI , ²⁰¹Tl'den farklı bir mekanizma ile artmış kan akımının yanısıra mitokondriyal ve plazma membran potansiyeline bağlı olarak miyokard hücrelerinin sitoplazmik komponentlerinde (primer sitozollerde) akümüle edilmektedir. Hızlı plazma klirensine sahip ^{99m}Tc-MIBI erken dönemde tümör dokusunda tutularak yüksek hedef / hedef olmayan doku oranı gösterir. İnvivo ortamda ^{99m}Tc-MIBI'nin stabilizasyonunun bozulmasıyla açığa çıkan ^{99m}Tc nedeniyle tiroid bezi kritik organ durumundadır. Radyofarmasötüğün tümör tutulum mekanizması tam olarak aydınlatılmış olmamakla birlikte ,

- 1 - Ajanın katyonik ve lipofilik özelliği ,
- 2 - Mitokondri ve plazma membran potansiyelinin artışı ,
- 3 - Mitokondriyal içerikler önemli rol oynamaktadır²²⁻²⁴ .

② **^{99m}Tc-Pentavalan (V)-DMSA** : ^{99m}Tc ile DMSA kiti birleştirilirken ortam pH'nın alkali hale getirilmesi , Teknesyumun oksidasyon seviyesini (III)'den (V)'e çıkartmaktadır. Bu şekilde elde edilen ^{99m}Tc (V) DMSA , asit pH'da (III) oksidasyon seviyesinde bulunan ^{99m}Tc ile bağlanarak hazırlanan ve böbrek kortikal ajanı olarak kullanılan ^{99m}Tc (III) DMSA radyofarmasötüğüne göre farklı biyolojik dağılım gösterir. Tiroidin medüller kanserlerinde , yumuşak doku tümörlerinde , kemik metastazlarında ve meme kanserlerinin araştırılmasında kullanılan ajanın tümör dokusundaki tutulum mekanizması bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili en çok taraftar bulan görüş pentavalan (V) DMSA'nın fosfat iyonu gibi davranarak , metabolizması artmış tümör dokusunda akümüle olduğudur²⁵⁻²⁷ .

③ **^{99m}Tc -Nanokolloid** : Human Serum Albümin (HSA) partiküllerinden oluşan , ortalama 70 nm çapındaki Nanokolloid kemik iliği ve lenfatik sistemi incelemek için geliştirilmiştir. Normal olarak kemik iliği , karaciğer ve dalakta yer alan doku makrofajlarında akümüle olur. Enflamasyon bölgesinde kapillerlerde

permeabilite artışı ve bazal membran bütünlüğünün bozulması üzerine bu partiküller kolayca damar dışına çıkarak lezyon bölgesinde toplanırlar²⁸⁻³⁰. Akut osteomyelitte , kalça protezlerindeki enfekte gevşemelerde , primer kemik tümörlerinde artmış tutulum göstermektedir³¹⁻³³.

④ **Monoklonal antikolar** : Plazma hücreleri tarafından çeşitli antijenik yapıların uyarılması ile oluşan antikolar poliklonal , belirli antijenle spesifik reaksiyona giren ve tek bir hücre topluluğu tarafından üretilen antikolar ise monoklonal antikolar denmektedir. Monoklonal antikolar ^{99m}Tc veya ¹¹¹In ile birleştirilerek tümör görüntülenmesinde kullanılmaktadır.

Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan çeşitli antijenlere karşı geliştirilen spesifik antikolar vücuda verildiğinde , tümör dokusu üzerinde antijen antikor birleşmesi olur. Radyonüklidlerle birleştirilen uygun sayıdaki monoklonal antikolar tümör dokusunda konsantre olabilir ve tümör sintigrafik olarak görüntülenebilir.

Nükleer tıpta kullanılan monoklonal antikolarda aranılan özellikler antikorun tümör dokusunu bulması , antikorun tümör antijenlerini tanınması , tümör dokusuna bağlanamayan antikoların vücuttan hızla elimine edilmesi , antikoların normal dokular ile reaksiyona girmemesi , antikolarla karşı human anti-murin antikoların (HAMA) gelişmemesidir. Tekrarlayan enjeksiyonlar allerjik reaksiyonların gelişimine neden olabilir.

Klinik uygulamalarda en çok anti karsinoembriyjenik antijen , anti alfa feto protein ve anti melanoma antikoları kullanılmaktadır^{34,35}. Meme kanserinin saptanması ve evrelendirilmesinde monoklonal B-72.3 antikoları ile yapılan çalışmalar olumlu sonuç vermektedir³⁶.

4. ¹³¹I-**Meta İyodo Benzil Guanidin (MIBG)** : Guanetidin analogu olarak , adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medulla kromafin granüllerinde depolanan ¹³¹I-MIBG noradrenalin gibi davranır. Bu mekanizmadan yararlanılarak

katekolamin yapan tümörler ve bunların metastazlarının görüntülenmesinde kullanılır. Katekolamin salgılayan Feokromasitoma , Nöroblastoma , Karsinoid Tümör ve Tiroidin Medüller Kanserlerinde tutulum gösteren radyofarmasötik , bu tümörlerin evrelendirilmesi ve tedaviye olan cevabın değerlendirilmesinde yararlıdır^{37,38}.



GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne meme dokusunda kitle nedeniyle başvuran , kitlelerinin mammografi ve ultrasonografi ile kistik patoloji olmadığı gösterilen ve yaş ortalaması 43 ± 10 olan 53 kadın hasta alındı. Çalışma anında bazı hastaların meme dokusunda palpe edilen kitlede ağrı , deri çekilmesi ve akıntı gibi bulgular mevcut idi. Menstruel siklusun progesteron hormonu etkisinde bulunan sekresyon devresinde endometriumdaki değişikliklere benzer şekilde meme dokusunda da izlenen kanlanma artışının çalışmamıza yapabileceği olumsuz etkisinin de araştırılması için , meme dokusunda lezyonu bulunmayıp diğer patolojiler nedeniyle araştırılan ve menstruel siklusun farklı dönemlerinde (menstruel siklusun ilk döneminde 3 , orta döneminde 2 , son döneminde 3 ve postmenapozal dönemde 2 hasta) bulunan , yaş ortalaması 38 ± 12 olan 10 hasta kontrol grubunu oluşturdu.

Hastalara ve kontrol grubuna sintigrafik incelemelerde ilk olarak 3 mCi ^{201}Tl 'in iv verilmesini takiben her iki meme anterior , sol ve sağ lateraldan olmak üzere Philips Gamma Diagnost ve GE XC/T 4000i sintillasyon kameralarında düşük enerjili yüksek rezülosyonlu kolimatörler kullanılarak , 256×256 Word matrikste 10 dakika süren çekimler yapıldı. ^{201}Tl çalışması erken ve geç dönem görüntülerinden oluşturuldu. Bunun için ^{201}Tl 'in iv enjeksiyonundan 10 dakika sonra erken dönem , enjeksiyondan 2-3 saat sonra ise geç dönem görüntüleri elde edildi. Anterior meme görüntüleri hasta supine pozisyonunda masa üzerine yatırılarak alındı. Karaciğer üzerinden gelen ışınlar bu dokunun üzerinin kurşun plakla kapatılmasıyla önlendi. Sol ve sağ lateral meme görüntülerinde hasta masa kenarında otururken memeleri masa üzerinde olacak şekilde pozisyon verildi. Karşı taraf memeden gelen ve yanlış pozitifliklere neden olabilen ışınlar memeler arasına kurşun plak konularak izole edildi.

Çalışmanın ikinci bölümünü ^{99m}Tc -Nanokolloid görüntüleri oluşturuyordu. ^{99m}Tc -Nanokolloid 60 mCi ^{99m}Tc perteknetatın 1-3 ml serum fizyolojik içerisinde olmak üzere Nano-Albümin vialine eklenmesi ve bu preparatın 20 dakika inkübasyonu ile hazırlandı. Nanokolloid farmösitiği 10-80 nanometre büyüklüğünde partiküllerden oluşan 1 mg HSA , 0.2 mg Stannous/II/Chloride , 1 mg Potassium Phosphate (monobasic) , Sodium Phosphate (dibasic) , 15 mg Glucose' dan oluşuyordu.

^{201}Tl ile yapılan sintigrafik incelemeden en az 72 saat sonra Philips Gamma Diagnost ve GE XC/T 4000i sintillasyon kameralarında düşük enerjili yüksek rezölasyonlu kolimatörler kullanılarak , 64x64 matrikste ^{99m}Tc -Nanokolloid'in (Nano-Albümin , İzınta , Macaristan) 10-12 mCi olmak üzere iv yoldan enjekte edilmesini takiben her bir görüntü 2 saniye olacak şekilde 30 görüntü elde edilerek dinamik çalışma yapıldı. Her iki meme dokusu anteriordan görüntülenerek yapılan dinamik çalışmayı takiben aynı pozisyonda 256x256 Word matrikste 90 saniyelik kan havuzu görüntüsü , 45 dakika sonra ise 256x256 Word matrikste 10 dakika süren anterior , sağ ve sol lateral meme statik görüntüleri elde edildi.

Değerlendirme : Vizüel değerlendirme için elde edilen görüntüler üzerinde memeler dört kadrana ayrılıp (üst-dış , üst-iç , alt-dış , alt-iç) , bu bölgelerdeki ^{201}Tl ve ^{99m}Tc -Nanokolloid akümüasyonları vizüel olarak incelendi. Buna göre zemin aktivite ile aynı tutulum - (0) , zemin aktivite üzerinde olan tutulum + olarak değerlendirildi.

Kantitatif analizler için :

- ① - ^{201}Tl erken dönem
- ② - ^{201}Tl geç dönem
- ③ - ^{99m}Tc -Nanokolloid anterior görüntülerinden lezyonun olduğu taraftan çizilen ilgi alanları karşı taraf normal meme dokusu ile karşılaştırıldı. Resim 1'de

²⁰¹Tl erken dönem imajı üzerinde kantitatif değerlendirmeler için çizilen ilgi alanları gösterilmektedir. Bu alanlardan çizilen irregüler ilgi alanlarından piksel başına düşen sayımlar oranlanarak belirtilen 3 statik görüntü için “ rölatif tümör uptake ” leri hesaplandı.

$$RTU = \frac{L}{N}$$

RTU : Rölatif tümör uptake oranı

L : Memede saptanan lezyondan çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım

N : Karşı taraf normal meme dokusundan çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım

Meme dokusunun kanlanması menstruel siklus boyunca östrojen hormonu seviyesine bağlı olarak değişiminin araştırılması için kontrol grubunda da aynı çalışmalar aynı protokoller çerçevesinde uygulanarak ²⁰¹Tl erken dönem , ²⁰¹Tl geç dönem , ^{99m}Tc nanokolloid'in toplatılmış dinamik , kan havuzu ve statik görüntülerinde her iki meme ve akciğer dokusundan çizilen ilgi alanlarından piksel başına düşen sayımlar alınarak ‘ rölatif meme uptake ’ değerleri hesaplandı.

$$RMU = \frac{SgM/SgA}{SIM/SIA}$$

RMU :Rölatif Meme uptake oranı

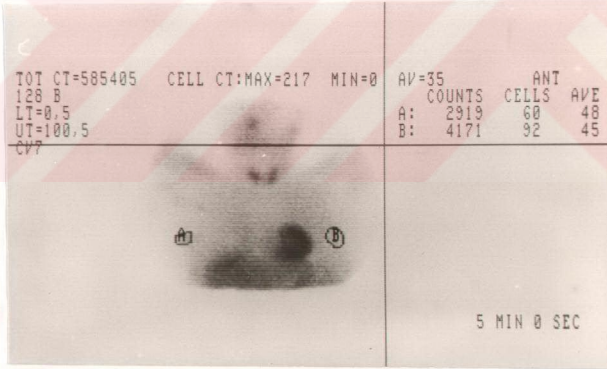
SgM : Sağ meme dokusundan çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım ,

SgA : Sağ akciğerden çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım ,

SİM : Sol meme dokusundan çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım ,

SİA : Sol akciğerden çizilen ilgi alanında piksel başına düşen ortalama sayım

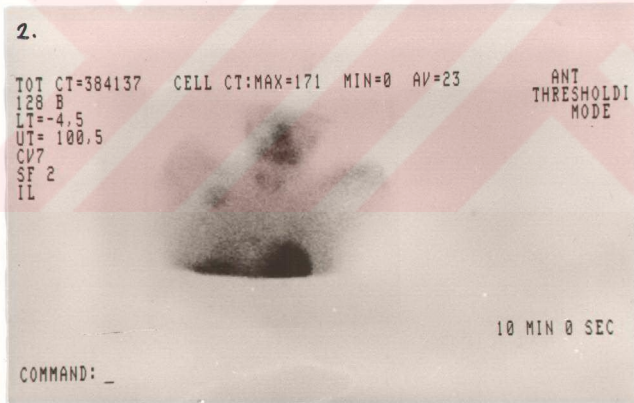
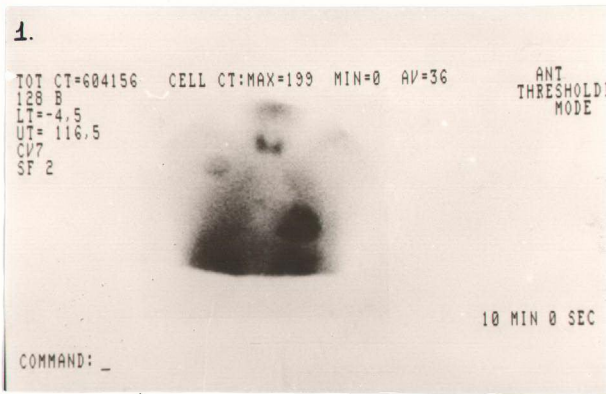
Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmelerinde “ Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek ” ve “ Mann-Whitney U ” testleri kullanıldı.



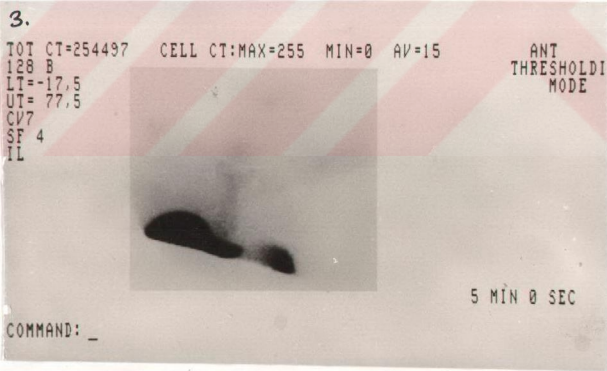
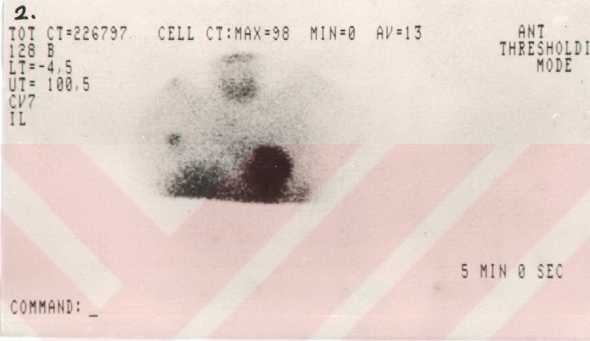
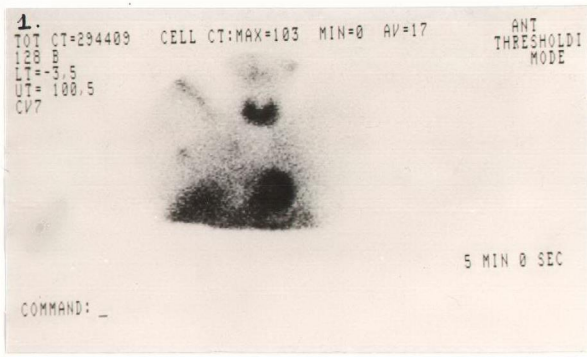
Resim 1 : ²⁰¹Tl erken dönem imajı üzerinde kantitatif değerlendirmelerin yapıldığı ilgi alanları gösterilmektedir (A- lezyon çevresinden ve B- kontralateral meme dokusundan) .

BULGULAR

Memede 27'si benign , 26'sı malign lokalize kitleleri olan toplam 53 hastanın kalitatif değerlendirilmesi sonucunda ^{201}Tl ile erken ve geç dönem görüntülerde 26 malign lezyonun hepsi , benign olan 27 lezyonun ise 3' akümülasyon göstermiştir. Buna göre ^{201}Tl 'in malign meme lezyonlarını detekte etmekteki duyarlılığı %100 , özgüllüğü ise %89 olarak bulunmuştur. Sağ st dış kadranda lokalize kitlesi olan ^{201}Tl akümülasyonu pozitif malign meme tümörü resim 2'de , malign lezyonunda pozitif ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülasyonu gösteren vaka resim 3'de ve sağ üst dış kadranda bulunan lezyonda pozitif ^{201}Tl ve negatif $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülasyonu gösteren malign meme tümörlü vaka resim 4'de görülmektedir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ajanı ile malign lezyonların 3'nde , benign lezyonların ise 1'inde akümülasyon pozitifdir. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ile malign lezyonların deteksiyonunda duyarlılık %11 , özgüllük %96 dır. Resim 5'te sağ üst dış kadranda lokalize benign lezyonda yanlış pozitif sonuca neden olan ^{201}Tl akümülasyonu görülmektedir . Resim 6'da sağ üst dış kadranda kitle lokalize edilen ve biyopsi sonucu benign olan vakada negatif ^{201}Tl akümülasyonu izlenmektedir. Tablo I'de malign meme tümörlerinin , Tablo II'de benign meme tümörlerinin kalitatif ve kantitatif değerlendirme sonuçları görülmektedir. Malign meme tümörlerinin klirensinin yavaş olması malign lezyonlardaki geç dönem ^{201}Tl RTU değerleri ile erken dönem ^{201}Tl RTU arasında kantitatif farklılıklar ortaya kartmıştır (p < 0.001) . Malign meme tümörlerinde izlenen bu durum benign meme tümörlerinin erken ve geç dönem RTU değerlerinde izlenmemiştir (p > 0.05) . Tablo III'de benign ve malign meme tümörlerinde bulunan RTU oranlarının istatistiksel değerlendirilmesi gösterilmiştir.



Resim 2 : 1. ^{201}Tl erken dönem 2. ^{201}Tl geç dönem görüntülerinde sağ üst dış kadranda lokalize kitlede ^{201}Tl akümülayonu pozitif malign meme tümörü görülmektedir.



Resim 3 : 1. ^{201}Tl erken dönem 2. ^{201}Tl geç dönem 3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid statik dönem görüntülerinde malign lezyonda pozitif ^{201}Tl ve $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülayonu gösteren vaka izlenmektedir.

1.

TOT CT=585405 CELL CT:MAX=217 MIN=0 AV=35
128 B
LT=-8,5
UT=100,5
CV7
IL

ANT
THRESHOLDI
MODE



5 MIN 0 SEC

COMMAND: _

2.

TOT CT=559844 CELL CT:MAX=199 MIN=0 AV=34
128 B
LT=-8,5
UT=100,5
CV7
IL

ANT
THRESHOLDI
MODE



5 MIN 0 SEC

COMMAND: _

3.

TOT CT=235252 CELL CT:MAX=255 MIN=0 AV=14
128 B
LT=-28,5
UT=100,5
CV7
SF 4
IL

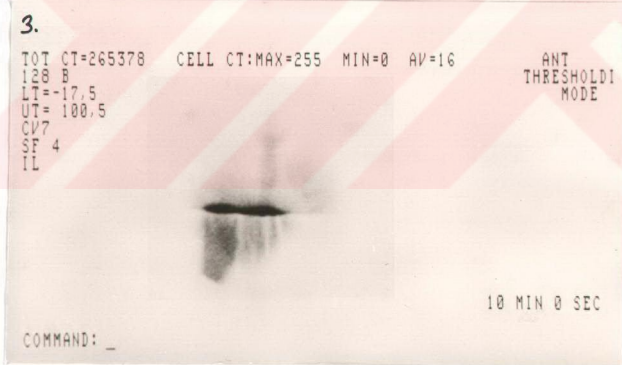
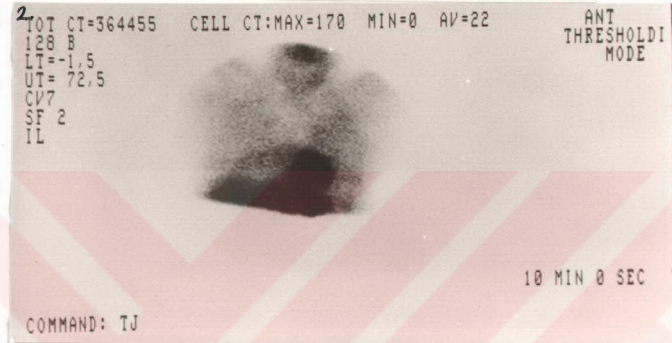
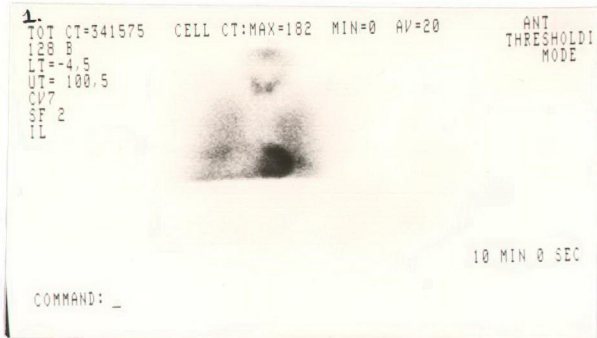
ANT
THRESHOLDI
MODE



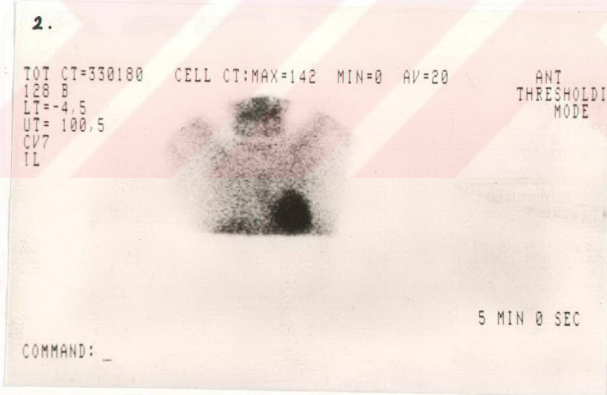
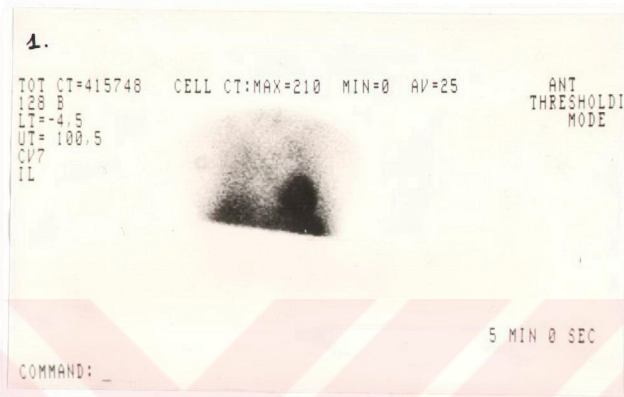
5 MIN 0 SEC

COMMAND: _

Resim 4 : 1. ^{201}Tl erken dönem 2. ^{201}Tl geç dönem 3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid statik dönem görüntülerinde sağ üst dış kadranda bulunan lezyonda pozitif ^{201}Tl ve negatif $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülyasyonu gösteren malign meme tümörlü vaka görülmektedir.



Resim 5 : Biyopsi sonucu benign olan vakada 1. ^{201}Tl erken dönem 2. ^{201}Tl geç dönem görüntülerinde sağ üst diş kadranda yanlış pozitif sonuca neden olan ^{201}Tl akümülyasyonu görülmektedir. Aynı vakada 3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid statik dönem görüntüsünde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülyasyonu negatif izlenmektedir.



Resim 6 : Sağ üst dış kadranda palpasyonla kitle lokalize edilen ve biyopsi sonucu benign olan vakada 1.²⁰¹Tl erken dönem 2.²⁰¹Tl geç dönem görüntülerinde negatif ²⁰¹Tl akümülyasyonu izlenmektedir.

Tablo I : Malign meme tümörlerinin kalitatif ve kantitatif değerlendirme sonuçları

Hastalar	Kalitatif Değerlendirme			Kantitatif Değerlendirme		
	²⁰¹ Tl erken dönem L/N	²⁰¹ Tl geç dönem L/N	^{99m} Tc- Nanokolloid	²⁰¹ Tl erken dönem L/N	²⁰¹ Tl geç dönem L/N	^{99m} Tc- Nanokolloid
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.18	1.3	1.08
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	+	1.26	1.67	1.3
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.07	1.08	0.82
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.28	1.36	1.4
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	+	1.87	1.96	1.27
Medüller karsinom	+	+	0	1.28	1.35	1.11
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.2	1.47	0.69
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.61	1.63	0.8
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.31	1.64	1.03
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.31	1.49	0.92
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.36	1.82	1.11
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.21	1.26	1.14
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.32	1.80	0.92
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.69	1.70	0.87
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.21	1.41	1.07
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.30	1.43	0.92
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.33	1.57	0.80
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.64	1.61	1
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.30	2.18	0.92
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.54	1.55	0.71
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.25	1.28	1.33
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.31	1.33	0.75
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.30	1.40	1.25
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.6	1.57	1.42
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	+	1.45	1.51	1.38
İnfiltratifduktal karsinom	+	+	0	1.53	1.55	1.11
Aritmetik ortalama ± SD				1.37 ± 0.18	1.53 ± 0.23	1.008 ± 0.19

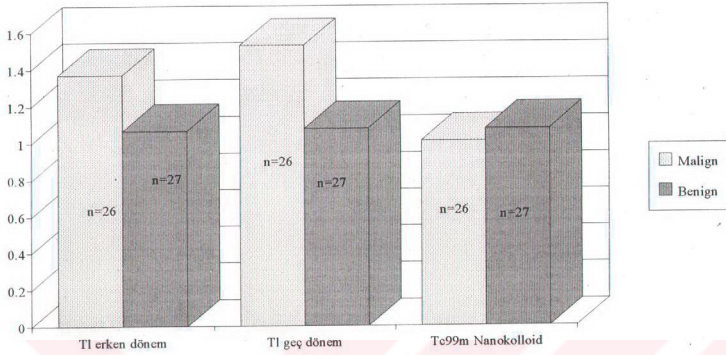
Tablo II : Benign meme tümörlerinin kalitatif ve kantitatif değerlendirme sonuçları

Hastalar	Kalitatif Değerlendirme			Kantitatif Değerlendirme		
	²⁰¹ Tl erken dönemL/N	²⁰¹ Tl geç dönemL/N	^{99m} Tc-Nanokolloid	²⁰¹ Tl erken dönemL/N	²⁰¹ Tl geç dönem L/N	^{99m} Tc-Nanokolloid
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.94	0.85	1.03
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.95	1	1.2
Benign epitelyal lezyon	+	+	0	1.8	1.74	1.05
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.04	1	1.13
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.97	1.04	1.09
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.05	1.01	1
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.08	1.03	1.09
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.92	0.93	0.95
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.09	1.15	0.90
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.03	1.05	1.1
İltihabi süreç	+	+	0	1.3	1.35	1.17
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.78	0.93	0.76
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.89	0.89	1
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.97	0.97	0.97
Çalışma sonunda lezyon lediği için biyopsi yapılmadı	0	0	0	0.93	1.11	1.5
Çalışma sonunda lezyon lediği için biyopsi yapılmadı	0	0	0	1.09	1.03	0.79
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.07	1.01	1.35
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.90	1.05	1.04
Çalışma sonunda lezyon lediği için biyopsi yapılmadı	0	0	0	0.88	0.94	1.15
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.84	0.77	0.77
İltihabi süreç	0	0	0	0.88	1.05	1.13
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.09	1.2	1.15
Çalışma sonunda lezyon lediği için biyopsi yapılmadı	0	0	+	1.16	0.96	1.18
Benign epitelyal lezyon	+	+	0	1.08	1.1	1.05
Fibroadenom	0	0	0	1.03	1.12	1.05
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	0.9	1.23	1
Benign epitelyal lezyon	0	0	0	1.14	1.18	1.44
Aritmetik ortalama ± SD				1.066 ± 0.25	1.077 ± 0.21	1.075 ± 0.175

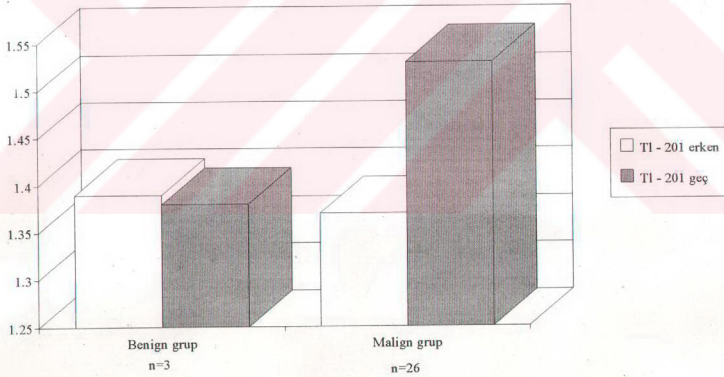
Tablo III : Benign ve malign meme tümörlerinde RTU oranlarının istatistiksel değerlendirilmesi

	z değeri	P
^{201}Tl erken dönem (malign) - ^{201}Tl geç dönem (malign)	6.6	< 0.001
^{201}Tl erken dönem (malign) - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (malign)	4.996	< 0.001
^{201}Tl geç dönem (malign) - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (malign)	5.69	< 0.001
^{201}Tl erken dönem (benign) - ^{201}Tl geç dönem (benign)	1.2	> 0.05
^{201}Tl erken dönem (benign) - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (benign)	1.66	> 0.05
^{201}Tl geç dönem (benign) - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (benign)	0.69	> 0.05
^{201}Tl erken dönem (malign) - ^{201}Tl erken dönem (benign)	5.48	< 0.001
^{201}Tl geç dönem (malign) - ^{201}Tl geç dönem (benign)	5.34	< 0.001
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (malign) - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid (benign)	1.41	> 0.05

Malign ve benign vakalarda ^{201}Tl erken dönem ve geç dönem görüntüleri ile $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid görüntülerinden elde edilen RTU'lerinin aritmetik ortalama değerleri şekil I' de, ^{201}Tl akümülyasyonunun (+) olduğu benign ve malign meme tümörlerinde hesaplanan RTU aritmetik ortalama değerlerinin karşılaştırılması ise şekil II' de gösterilmiştir.



Şekil I : Malign ve benign meme tümörlerinde ^{201}Tl erken ve geç dönem ile $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid görüntülerindeki L/N oranlarının aritmetik ortalama değerleri

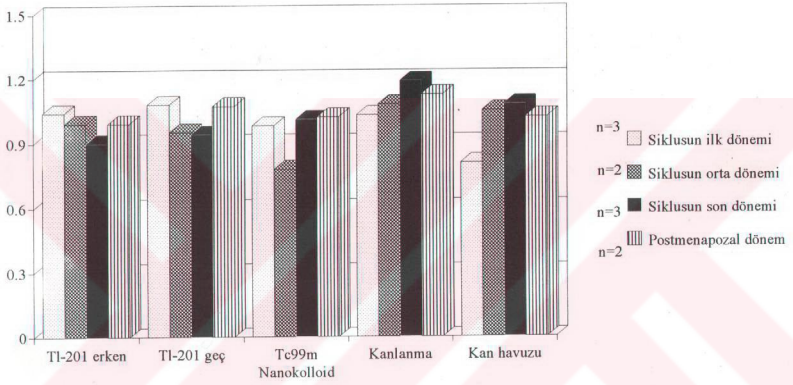


Şekil II : ^{201}Tl akümülyasyonunun (+) olduğu benign ve malign meme tümörlerinde L/N oranlarının aritmetik ortalama değerleri

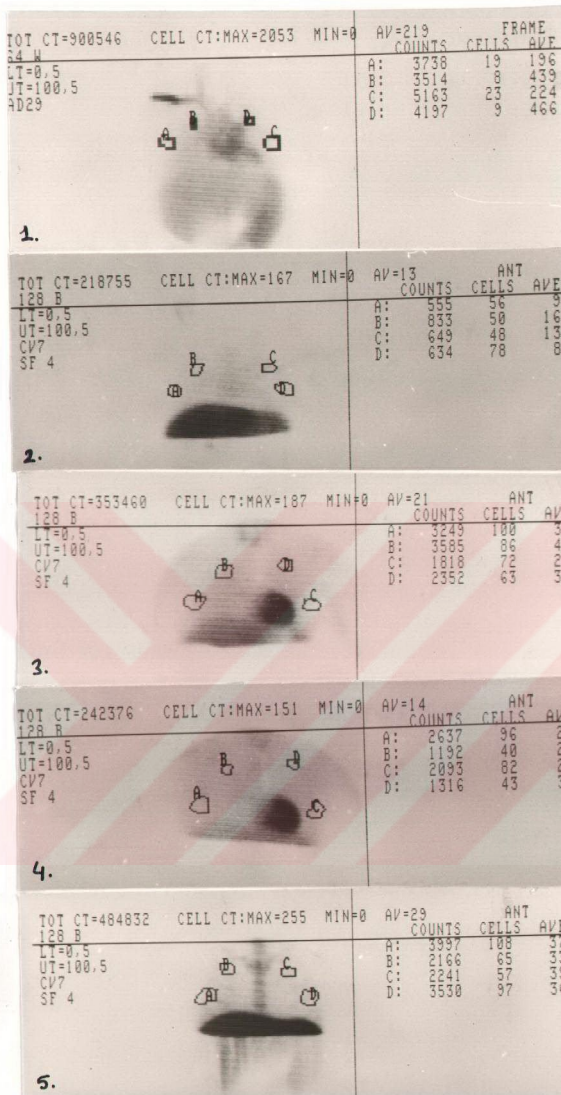
Postmenapozal dönemde ve menstruel siklusun farklı dönemlerinde (ilk , orta , son) boyunca östrojen ve progesteron hormonunun değişen düzeyine bağlı olarak memedeki kanlanma değişiminin araştırıldığı kontrol grubunda ^{99m}Tc -Nanokolloid kullanılarak yapılan kanlanma ve kanhavuzu fazları ile ^{201}Tl erken dönem , ^{201}Tl geç dönem , ^{99m}Tc -Nanokolloid statik görüntülerinde kalitatif ve kantitatif olarak fark bulunamadı ($p>0.05$) . Resim 7’de kontrol grubu hastalarında RMU değerlerinin bulunması için ^{99m}Tc -Nanokolloid kullanılarak yapılan kanlanma ve kanhavuzu fazları ile ^{201}Tl erken dönem , ^{201}Tl geç dönem , ^{99m}Tc -Nanokolloid statik görüntülerinde her iki meme ve akciğer dokusu üzerinden çizilen ilgi alanları gösterilmektedir. Menapoz sonrasında ve menstruel siklusun belirli dönemlerinde ^{99m}Tc -Nanokolloid kullanılarak yapılan kanlanma ve kanhavuzu fazları ile ^{201}Tl erken dönem , geç dönem , ^{99m}Tc -Nanokolloid statik görüntüleri üzerinde hesaplanan RMU değerleri Tablo IV’de , aritmetik ortalamaları ise şekil III’de gösterilmektedir.

Tablo IV : Kontrol grubunu oluşturan hastalarda hesaplanan RMU değerleri

		^{201}Tl erken	^{201}Tl geç	^{99m}Tc Nanokolloid	Kanlanma ^{99m}Tc	Kan havuzu ^{99m}Tc
Siklusun ilk dönemi	HA	1.03	0.83	0.92	1.1	0.86
	LG	1.10	1.09	0.97	0.8	0.98
	Hİ	1.01	1.33	1.07	1.19	0.6
Siklusun orta dönemi	ST	0.93	0.92	0.7	0.94	1
	FK	1.04	0.99	0.86	1.22	1.1
Siklusun son dönemi	SB	0.94	1.02	0.99	1.01	0.96
	BA	0.86	1.08	1.01	0.92	0.98
	AB	0.91	0.72	1.04	1.58	1.3
Post menopozal dönem	AŞ	0.99	1.07	1.21	1.1	0.86
	TÜ	0.99	1.08	0.84	1.15	1.18



Şekil III : Kontrol grubu hastalarında ^{201}Tl erken ve geç dönem , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid , kanlanma ile kan havuzu imajlarında RMU değerlerinin aritmetik ortalamaları



Resim 7 : Kontrol grubu hastalarında RMU değerleri için her iki meme ve akciğer dokusu üzerinden çizilen ilgi alanları 1.²⁰¹Tl erken dönem 2.²⁰¹Tl geç dönem 3.^{99m}Tc-Nanokolloid statik dönem 4.^{99m}Tc-Nanokolloid kanlanma fazı 5.^{99m}Tc-Nanokolloid kan havuzu fazı görüntülerinde gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Meme kanserinin son yıllarda kanser nedeniyle olan ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı alması ve 9 kadından birinde görülmesi bu hastalığın erken tanısını önemli hale getirmiştir¹⁰. Klasik tanımlamalara göre meme kanserinin erken tanısı hastanın kendi muayenesi , fiziksel muayene ve mammografiden oluşmaktadır^{11,24}.

Klinik olarak palpe edilemeyen gizli kanserlerin ortaya çıkarılmasında mammografi etkili bir yöntem olmasına karşın benign ve malign kitlelerin ayırımında başarılı değildir. Mammografik incelemede malignite belirtisi olarak kabul edilen mikrokalsifikasyonlar , travmatik hematoma , yağ nekrozu veya apse gibi benign lezyonlarda da görülebildiği için yeterince özgül bir bulgu değildir ve bu da mammografinin özgüllüğünü etkilemektedir. Ayrıca meme dokusunun fibroglandüler yapısı mammografinin yorumlanmasında güçlükler yol açmaktadır. Mammografi sonucu malign olduğu düşünülen vakaların çoğunda yapılan iğne aspirasyon biyopsisi lezyonun benign olduğunu göstermektedir²⁴. Meme kitlelerinin araştırılmasında alternatif olarak gösterilen ultrasonografi ise ancak kistik vakaların çok azında yardımcı olabilmektedir¹¹.

Nükleer Tıpta radyoaktif maddelerle meme tümörlerinin görüntülenmesi konusunda bir çok çalışma yapılmaktadır. Meme kanserinin sintigrafik incelemelerinde öncü olarak kullanılan ⁶⁷Ga sitrat ile yapılan görüntüleme çalışmalarında elde edilen yüksek duyarlılığa karşın bu maddelerin infeksiyonda da tutulabilmesi nedeniyle düşen özgüllük bu ajanın klinik kullanımını kısıtlamaktadır³⁹.

Baker ve arkadaşları radyoaktif potasyumun , malign tümörlere benign tümörlerden daha yüksek oranda afinitesi olduğunu göstermişlerdir. Periyodik tablonun I. grup katyonları olan Rubidyum , Sezyum ile miyokard perfüzyon ajanı

olan ve periyodik tablonun III A grubunda yer alan ^{201}Tl 'de aynı şekilde malign tümörlere benign tümörlerden daha yüksek afinite gösterir¹¹.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ^{201}Tl ile meme , beyin , akciğer , tiroid tümörlerinde de benign - malign ayırımının yapılabildiğini göstermektedir
10,40,41,42

^{201}Tl 'in meme kanserindeki tutulumu ilk olarak Hisida tarafından gösterilmiştir. Hisida'nın malign lezyonların tanısında ^{201}Tl 'in duyarlılığının %64 , özgülüğünün %61 olduğunu göstermesinden sonra , benign ve malign meme tümörleri üzerinde ^{201}Tl kullanılarak yapılan çalışmalar hızlanmıştır^{10,24}. Malign meme tümörlerinde Waxman'ın yaptığı çalışmada meme dokusunda palpe edilen kitlelerin niteliğinin ayırımında ^{201}Tl sintigrafisinin duyarlılığının %96 olduğu gösterilmiştir. Waxman'ın araştırmasında düşük olan seçicilikten hipersellüler adenomlar sorumlu tutulmuştur. Kitlelerin büyüklüğünün önemi ve 1.5 cm'den büyük kitlelerin duyarlılığı arttırıcı unsur olduğu yine bu çalışmada vurgulanmıştır¹⁰.

$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ tümör görüntülenmesinde kullanılan bir diğer ajandır. Katyonik , lipofilik olan $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ invitro ortamda , tümör hücrelerinde plazma ve mitokondrial membran potansiyelinin artması sonucu normal hücrelere oranla 4 misli daha fazla akümüle olmaktadır. Bu oran ^{201}Tl ile 2 kat fazla olarak bulunmuştur . $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ve ^{201}Tl 'in gamma emisyon özellikleri karşılaştırıldığında $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, enerji düzeyinin uygunluğu , fiziksel yarı ömrünün kısalığı , elde edilmesindeki kolaylık , hastanın daha az radyasyona maruz kalması gibi önemli üstünlükleriyle ^{201}Tl 'e üstünlük gösterir^{12,24}. Kao'nun palpabil meme lezyonlarının $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ile incelenmesi üzerine yaptığı çalışmada malign kitlelerin belirlenmesinde $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ 'nin duyarlılığı %84 , özgülüğü %100 olarak gösterilmiştir²³.

PET’de siklotron ürünü olan ^{18}F -Deoksiglüköz ile meme kanseri ve metastazlarında , metabolizma artışının sonucu glüköz tüketiminin hızlanmasına bağlı olarak normal dokuya oranla belirgin tutulum görülmektedir⁴³. PET’de kazanılan bu başarı $^{111\text{m}}\text{In}$ -B 72.3 monoklonal antikörlerin kullanımında %100’lere yaklaşan özgüllükle elde edilmiştir³⁶.

Meme tümörlerinin niteliğinin belirlenmesinde ^{201}Tl erken ve geç dönem görüntülerinde elde edilen başarılı sonuçlar ^{201}Tl ’i , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ile araştırdığımız meme tümörlerindeki benign , malign ayırımına referans ajan haline getirmiştir. Çalışmamızda palpasyonla memede kitle lokalize edilen 53 hastanın 29’unda ^{201}Tl erken ve geç dönem görüntülerinde vizüel olarak akümülyasyon tespit edilmiştir. Malign olan kitlelerin tümü ^{201}Tl tutulumu gösterirken benign olan 27 vakadan 3’ü yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara göre duyarlılık %100 , özgüllük ise %89 olarak hesaplanmıştır. Waxmann’ın araştırmalarında ^{201}Tl ’in bazı benign vakalarda görülen ve yanlış pozitif sonuç veren akümülyasyonu lezyonların hipersellüler karakteri ile açıklanmıştır. Çalışmamızda memede kitle lokalize edilen 3 benign vakada ^{201}Tl yanlış pozitif akümülyasyon göstermiştir. Bu vakalardan 2’sinin histopatolojik incelemelerinde fibröz doku içerisinde adacık halinde yer alan hücre kümelerine rastlanmıştır. Bu hücre kümeleri Waxmann’ın tarif ettiği hipersellüler karakter ile uyumlu bulunmuştur. Biyopsi sonucu iltihabi infiltrasyon olduğu saptanan üçüncü benign vakada izlenen pozitif ^{201}Tl akümülyasyonunun nedeni olarak enfeksiyon sonucu artmış vaskülarite düşünülmektedir.

Malign tümörlerde ^{201}Tl geç dönem görüntülerinin kalitatif ve kantitatif değerlendirmelerinde radyonüklidin lezyona oranla normal dokudan daha hızlı temizlenmesi geç dönemde malign lezyonların intensitelerinde belirgin artışa neden olmaktadır⁴² . Memede lokalize lezyonlardan hesaplanan ortalama RTU değerleri malign tümörlerde ^{201}Tl erken dönem RTU değerleri 1.37 ± 0.18 , ^{201}Tl

geç dönem RTU değerleri 1.53 ± 0.23 , benign tümörlerde ^{201}Tl erken dönem RTU değerleri 1.066 ± 0.25 , ^{201}Tl geç dönem RTU değerleri 1.077 ± 0.21 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulunan değerler malign tümör klirensinin benign vakalara oranla daha yavaş olduğunu bildiren diğer araştırmaları destekler niteliktedir⁴².

Kemik iliği ve lenfatik sistemi görüntüleme ajanı olan ve uygun gamma emisyon karakterine sahip $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ajanı , iltihabi infiltrasyon alanında kapiller bazal membran bütünlüğünün bozulması sonucu ve uygun partikül büyüklüğü nedeniyle akümüle olmaktadır²⁸⁻³⁰. Son zamanlarda yapılan çalışmalar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloidin primer kemik tümörlerinde artmış kanlanma nedeniyle tutulum gösterdiğini bildirmektedir³³. Tümörlerde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid'in artmış kanlanmaya bağlı olarak tutulduğu önbilgisinden yola çıkılarak memede lokalize kitlelerin niteliğinin belirlenmesinde bu ajanın yeri araştırılmıştır. Çalışma sonunda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ile malign meme tümörlerinin saptanmasında duyarlılık %11 , özgüllük %96 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid'in meme tümörlerinin ayırıcı tanısında kullanılabilir olmadığını göstermektedir.

Malign tümör dokusunun artmış olan metabolizmasını karşılamak için tümör tarafından salgılanan Anjiogenesis faktörü , tümör dokusunda neovaskülarizasyona yol açarak bu ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır⁴⁴⁻⁴⁸. Neovaskülarizasyon sonucu oluşan yeni damarların sayısı tümör invazyonunun belirleyicisidir. Scopinaro çalışmasında tümör dokusunda mm^2 ye düşen kapiller sayısının 135 ve üstü olduğunda malign bir gelişimin varlığından bahsetmiştir²². Bizim çalışmamızda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ile elde edilen düşük duyarlılığın nedeni benign veya malign meme tümörlerinde oluşan kapillerlerin normal damar yapısını porlardaki minimal genişlemenin dışında tamamen korumasıdır. Kapillerlerdeki bazal membran bütünlüğü bozulmadığı için ilk evrelerdeki malign

tümörlerin bu ajan ile görüntülenemediği düşünülmektedir. Biyopsi sonucu infiltratif karsinom olduğu belirlenen ^{99m}Tc -Nanokolloid akümülyasyonu gösteren 3 malign meme tümörü vakası kemik sintigrafisi ve diğer tanı yöntemleri ile evre IV olarak değerlendirilmiştir. ^{99m}Tc -Nanokolloidin malign lezyonların ileri evrelerinde olan bu tutulumu lezyonun damarlara invazyonu ve dolayısıyla damarlardaki bazal membran bütünlüğünün bozulmasıyla açıklanabilir^{47,49}.

Daha önce bahsettiğimiz gibi ^{201}Tl 'in malign tümör tutulum mekanizmalarından biri olarak artmış kanlanma sorumlu tutulmaktadır. Meme dokusunda lokalize tümörlerin niteliğinin belirlenmesi için kullandığımız ^{99m}Tc -Nanokolloid ve ^{201}Tl 'in menstrual siklus dönemi boyunca gelişen hormonal değişiklikler sonucu tutulumlarının hangi oranda etkilendiği kontrol grubunda incelenmiştir. Meme dokusunda da menstrüel siklus boyunca endometriuma paralel değişimler oluşmaktadır. Östrojen ve progesteron hormonu etkisi ile memede duktus ve asini epitellerinde proliferasyon izlenmektedir. Progesteron hormonu aynı zamanda siklusun ikinci döneminde meme dokusunda konjesyona da neden olmaktadır⁶. Menapoz sonrası ve menstrual siklusun belirli dönemlerini içeren kontrol grubunda ^{201}Tl erken , ^{201}Tl geç dönem , ^{99m}Tc -Nanokolloid kanlanma , ^{99m}Tc -Nanokolloid kan havuzu ve ^{99m}Tc -Nanokolloid statik fazlarından elde edilen RMU oranları karşılaştırılmıştır. Kalitatif ve kantitatif değerlendirmelerde elde edilen sonuçlar menstrüel siklus ve postmenapozal dönem boyunca meme dokusunda oluşan konjesyonun ^{201}Tl ile yapılan sintigrafik incelemeleri etkilemediğini göstermektedir.

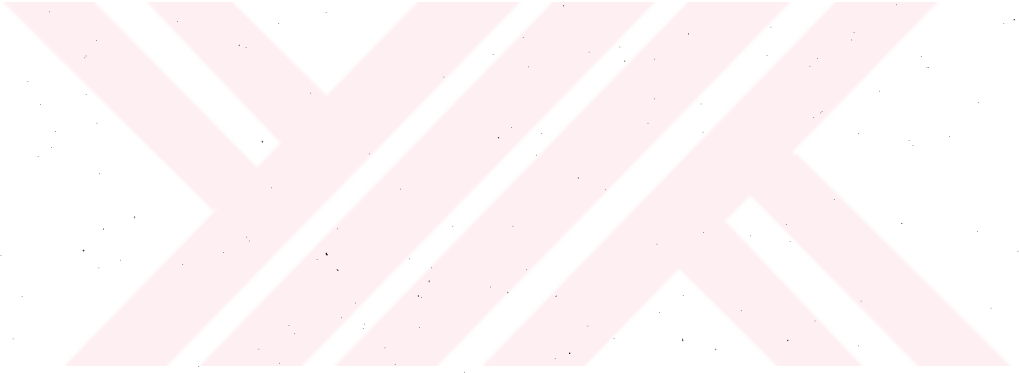
SONUÇ

Memede lokalize palpabil kitlelerin malign veya benign niteliğinin belirlenmesinde ^{201}Tl ile yapılan sintigrafik inceleme güvenilir bir tanı yöntemidir. ^{201}Tl geç dönem sintigrafilerinde memenin malign kitlelerinde ^{201}Tl 'in klirensinin yavaşlamasına bağlı olarak benign lezyonlara oranla radyoaktivite retansiyonu izlenmektedir. Klinik olarak palpe edilemeyen gizli kanserlerin ortaya çıkarılmasında mammografi etkili bir yöntem olmasına karşın benign ve malign kitlelerin ayırımında başarılı değildir. Mammografide benign ve malign lezyon ayırımının yapılamadığı durumlarda hasta ve klinisyene oldukça önemli zaman kaybına neden olan tanı eksikliği ^{201}Tl erken ve geç dönem sintigrafik incelemeleri ile önemli ölçüde azalmaktadır. Primer kemik tümörlerinde tutulum gösteren $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid , ^{201}Tl 'e oranla ideal enerji düzeyi , yarılanma ömrünün kısalığı , hastaya daha az radyasyon verilmesi , her zaman elde edilmesi gibi elverişli gamma emisyon karakterleri göz önüne alınarak meme tümörlerinin niteliğinin belirlenmesindeki yeri araştırılmıştır. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid'in meme tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olmadığı , ancak ileri evre meme kanserlerinde patolojik olarak damar invazyonu nedeniyle bazal membran bütünlüğünün bozulması sonucu tutulum gösterdiği bulunmuştur. ^{201}Tl 'in malign tümörlerde tutulum mekanizmalarından biri olarak artmış kanlanma sorumlu tutulduğundan bu ajanın menstrual siklus dönemi boyunca gelişen hormonal değişikliklerden hangi oranda etkilendiği kontrol grubunda incelenmiştir. Kontrol grubunda elde edilen sonuçlar menstrual siklusun ikinci devresinde görülen progesteron aktivitesinin meme dokusunda meydana getirdiği konjesyonun sintigrafik incelemelere etkisinin olmadığını göstermektedir.

ÖZET

Miyokard perfüzyon ajanı olarak nükleer tıpta önemli bir yere sahip ^{201}Tl bazı tümörlerin benign veya malign ayırıcı tanısında başarıyla kullanılmaktadır. Günümüzde rutin olarak kemik iliği ve lenfatik sistemin görüntülenmesinde kullanılan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid'in primer kemik tümörlerinde tutulumunun gösterilmesinden sonra bu ajanın uygun gamma emisyon karakterleri de düşünülerek memede lokalize kitlelerin ayırıcı tanısındaki yeri incelenmiştir. Meme dokusunda kitle palpe edilen 53 hasta çalışmaya alınmıştır. ^{201}Tl 'in tümör tarafından tutulma mekanizmalarından biri kanlanma artışı olduğundan menstrüel siklusun ikinci döneminde progesteron etkisi ile oluşan konjesyonun çalışmaya etkisi araştırılmak üzere 10 kontrol hastası çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmamızda 26 malign kitlenin hepsi ^{201}Tl akümüle ederken , biyopsileri benign olan 27 kitlenin 3'ü yanlış pozitif sonuç vermiştir. Biyopsi sonuçları hipersellüler fibröz doku ve iltihabi infiltrasyon olan benign lezyonlardaki ^{201}Tl 'in yanlış pozitifliğinin nedeninin bu tür lezyonlarda izlenen kanlanma artışı olduğu düşünülmüştür. Tümörün niteliğinin belirlenmesinde ^{201}Tl ile alınan başarılı sonuç $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid ile alınamamıştır. Bunun nedeni olarak tümörlerde artan metabolizmayı kompanze etmek için salgılanan anjiogenesis faktörü ile oluşturulan yeni damarlarda bazal membran bütünlüğünün korunması sorumlu tutulmuştur. Meme kanserinin ileri evrelerinde hematojen metastazlara da neden olan damar invazyonu sonucu bazal membran bütünlüğü bozulacağından ancak bu dönemdeki lezyonda $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid akümülyasyonu görülebilmektedir. Bu dönemdeki hastalarda IV. evrenin kriteri olan uzak metastazların varlığı morfolojik tanı yöntemleri ve kemik sintigrafisi ile başarıyla gösterilebilmektedir. Bu nedenle meme kanserinin ileri evrelerinin belirlenmesinde $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanokolloid'in kullanılabilirliği de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuç olarak çalışmamızda meme tümörlerinin niteliğinin belirlenmesinde ^{201}Tl klorürün

katkısının yüksek olduğu , ancak ^{99m}Tc -Nanokolloid'in bu konuda yararı olmadığı görülmüştür. Menstrüel siklusun ikinci döneminde progesteron etkisi ile oluşan konjesyonun lezyondaki ^{201}Tl akümülyasyonunu etkilemediğine karar verilmiştir.



REFERANSLAR

- 1- K.E. Johnson . Histology microscopic anatomy and embryology . Toronto ; John Wiley and sons , 1982 ; 301 - 319. .
- 2- D.A. Uğur . Genel cerrahi . Ankara ; Ankara Üni. Tıp . Fak. yayınları , 1981 ; 103 - 139.
- 3- M. Ünal . Meme hastalıkları . Ü. Değerli . Meme hastalıkları . İstanbul ; Fatih Gençlik Matbaası , 1983 ; 217 - 225.
- 4- T.B. Aykan , N. Tüzüner , A. Sav , Ü. İnce . Kısa Patoloji . İstanbul ; Nobel Tıp Kitabevi , 1986 ; 786 - 801.
- 5- Ş. Canda , T. Canda . Temel Patoloji . Sivas ; Dilek Basımevi , 1988; 179 - 314.
- 6- A. Ataseven , R. Kutaniş. Meme Hastalıkları . İstanbul ; Güray Matbaası , 1990 ; 3 - 20.
- 7- B.P. Rush . Breast . S.I. Schwartz (ed) . Principles of Surgery . Tokyo ; Kogahusha Company , 1969 ; 402 - 430.
- 8- S.L. Robbins . Textbook of Pathology with clinical Application . (second edition). Philadelphia ; Saunders Company , 1964 ; 932 - 959.
- 9- R.J. Kowalsky . Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice . California ; Appleton lange , 1987 ; 211 - 234.
- 10- A.D. Waxman , L. Ramanna , L.D. Memsic et al . Thallium Scintigraphy in the Evaluation of Mass Abnormalities of the Breast . J Nucl Med 1993 ; 34 : 18 -23.
- 11- V.W. Lee , E.J. Sax , D.B. McAneny et al. A Complementary Role for Thallium-201 Scintigraphy with Mammography in the Diagnosis of Breast Cancer. J Nucl Med 1993 ; 34 : 2095 - 2100.

- 12- C. Aktolun , H. Bayhan , M. Kir. Clinical Experience with Tc-99m MIBI Imaging in Patients with Malignant Tumors Preliminary Results and Comparison with Tl-201. Clin Nucl Med 1992 ; 17 : 170 - 176.
- 13- A.M. Sehweil , J.H. Mc Killop , R. Milroy et al . Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in Tumours. Eur J Nucl Med 1989 ;15 :376 - 379.
- 14- T. Ohnishi , S. Noguchi , N. Murakami et al . Early and Delayed Imaging of Tc-99m HMPAO versus Tl-201 in Benign and malignant Thyroid Tumors. Clin Nucl Med 1992 ;17 : 806 - 811.
- 15- N. Tonami , K. Hisida. Clinical experience of tumor imaging with Tl-201 Chloride (abstract) . Clin Nucl Med 1977 ;2 : 75 - 81.
- 16- A. Sehweil , M. El Sayed , G. Ziada et al . Thallium 201 kinetics in malignant tumors (abstract) . J Nucl Med 1986 ; 27 :1033 - 1040.
- 17- A. Sehweil , J.H. McKillop , G. Ziada et al. The optimum time for tumor imaging with Tl-201 (abstract) . Eur J Nucl Med 1988 ; 13 : 527 - 531.
- 18- K.D. McElvany and K.T. Hopkins . Radiochemistry and Radipharmacology . D.R. Bernier (ed) . Nuclear Medicine Technology and Techniques (second edition). St. Louis , Toronto , Baltimore ; Mosby Company , 1989 ; 169 - 180.
- 19- R. Kagan , T. Witt , S. Bines et al . Gallium-67 scanning for malignant melanoma . Cancer 1988 ; 61 : 272 - 274.
- 20- C.D. Teates , S.T. Bray , B.R.J. Williamson. Tumor detection with Ga-67 citrate : a literature survey (abstract) . Clin Nucl Med 1978 ; 12 : 456 - 460.
- 21- R.J. Kowalsky . Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine Practice . California ; Appleton lange , 1987 ; 75 - 97.

- 22- F. Scopinaro , O. Schillaci , M. Scarpini et al. Technetium-99m sestamibi an indicator of breast cancer invasiveness. Eur J Nucl Med 1994 ; 21 : 984 - 987.
- 23- C.H. Kao , S.J. Wang , T.J. Liu et al. The use of Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses . Eur J Nucl Med 1994 ; 21 : 432 -436.
- 24- I. Khalkhali , I Mena , L. Diggles . Review of imaging techniques for the diagnosis of breast cancer : a new role of prone scintimammography using Technetium - 99m sestamibi. Eur J Nucl Med 1994 ; 21 : 357 - 362.
- 25- D.A. Wulfrank , K.H. Schelstraete , F.Small et al. Analogy between Tumor Uptake of Technetium (V)-99m Dimercaptosuccinic Acid (DMSA) and Technetium -99m -MDP. Clin Nucl Med 1989 ; 14 : 588 - 593.
- 26- C.H. Kao , S.J. Wang , S.P Wey et al . Using technetium(V) dimercaptosuccinic acid to detect malignancies from single solid masses in the lungs. Eur J Nucl Med 1992 ; 19 :890 - 893.
- 27- K.Horiuchi , I. Yomoda , H. Ohta et al . Search for polynuclear pentavalent technetium complex of dimercaptosuccinic acid { Tc (V)- DMSA } tumour localization mechanism. Eur J Nucl Med 1991 ; 18 : 796 - 800.
- 28- M.D. Schrijver , K . Streule , R. Senekowitsch et al. Scintigraphy of inflammation with nanometer - sized colloidal tracers. Nucl Med Commun 1987 ; 8 : 895 - 908.
- 29- K. Streule . M.D. Schrijver and R. Fridrich. ^{99m}Tc-Labelled HSA-nanocolloid versus ¹¹¹In oxine-labelled granulocytes in detecting skeletal septic process. Nucl Med Commun 1988 ; 9 : 59 - 67.
- 30- İ. Bernay , M. Akıncı , M. Kitapçı et al. The value of Tc-99m-Nanokolloid scintigraphy in the evaluation infected total hip arthroplasties. Annals Nucl Med 1993 ; 7 : 215 - 222.

- 31- D.J. Li , T.S. Maughan , K.A. Miles et al. Bone marrow scintigraphy in small cell lung carcinoma of the lung . Nucl Med Commun 1994 ; 15 : 29 - 33.
- 32- A. Widding , I. Stilbo , S.W. Hansen et al . Scintigraphy with nanocolloid Tc 99m in patients with small cell lung cancer , with special reference to bone marrow and hepatic metastasis. Eur J Nucl Med 1990 ; 16 : 717 - 719.
- 33- İ. Bernay , N. Dabak , M. Şahin . Malign ve Benign Kemik Tümörlerinde Tc-99m Nanokolloid Sintigrafisi (abstract). VII. Türkiye Nükleer Tıp Kongresi , Bursa : 1993 : 12 - 13.
- 34- D.M. Goldenburg , H. Goldenburg. In-vivo antibody imaging for the detection of human tumors. D.M. Goldenburg (ed) . Cancer imaging with radiolabeled antibodies .Boston , Dordrecht , London ; Kluwer Academic Publishers , 1990 ; 273 - 293 .
- 35- A. Körpe , S. Cantez . Pratik Nükleer Tıp . İstanbul ; Bayda , 1992 ; 277 - 286 .
- 36- M.L. Lamki , A.U. Buzdar , S.E. Singletary et al. Indium-111-Labeled B72.3 Monoclonal Antibody in the detection and Staging of Breast Cancer : A Phase I Study . J Nucl Med 1991 ; 32 : 1326 - 1332.
- 37- B. Shapiro , M.D. Gross and M.P. Sandler . Adrenal scintigraphy revisited : A current status report on radiotracers , clinical utility ,and correlative imaging . L.M. Freeman (ed) . Newyork ; Newyork Raven Press , 1987 ; 193 - 232 .
- 38- M.P. Sandler , D. Delbeke . Radionuclides in endocrine imaging . E. Coleman (ed) . Nuclear Medicine . The Radiologic Clinics of North America 1993 ; 31 : 909 - 923.

- 39- I.M. Hassan , A. Sahweil , C. Costantinides et al . Uptake and Kinetics of Tc-99m Hexakis 2-Methoxy Isobutyl Isonitrile in Benign and Malignant Lesions in the lungs. Clin Nucl Med 1989 ;14 : 333 - 340.
- 40- T. Ueda , Y. Kaji , S. Wakisaka et al . Time sequential single photon emission computed tomography studies in brain tumour using thallium-201. Eur J Nucl Med 1993 ; 20 : 138 - 145.
- 41- N. Tonami , N. Shuke , K. Yokoyama et al . Thallium-201 Single Photon Emission Computed Tomography in the Evaluation of Suspected Lung Cancer. J Nucl med 1989 ; 30 : 997 - 1004.
- 42- R. Hardoff , E. Baron , M. Sheinfeld. Early and Late Lesion to Nonlesion Ratio of Thallium - 201 Chloride Uptake in the Evaluation of " cold " Thyroid Nodules. J Nucl Med 1991 ; 32 : 1873 - 1876.
- 43- H. Minn , I. soini . { ^{18}F } Fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. Eur J Nucl Med 1989 ; 15 : 61 - 66.
- 44- R.K. Vartanian and N. Weidner. Correlation of Intratumoral Endothelial Cell Proliferation with Microvessel Density (Tumor Angiogenesis) and Tumor cell Proliferation in Breast Carcinoma. Am J Pathol 1994 ; 144 : 1188 - 1194.
- 45- H.F. Dvorak , L.F. Brown , M. Detmar et al . Vascular permeability factor / vascular endothelial growth factor , microvascular hyperpermeability , and angiogenesis. Am J Pathology 1995 ; 5 : 1029 - 1039.
- 46- N. Weidner , J.P. Semple , W.R. Welch et al . Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma . N Eng J Med 1991 ; 324 : 1 - 8.
- 47- S. Aznavoorian , A.N. Murphy , W.G. Stevenson et al. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis . Cancer 1993 ; 71 : 1368 - 1383.

- 48- E.R. Horak , R. Leek , N. Klenk et al. Angiogenesis , assessed by platelet / endothelial cell adhesion molecule antibodies , as indicator of node metastases and survival in breast cancer. Lancet 1992 ; 340 :1120 - 1124.
- 49- S.L. Robbins . Textbook of Pathology with clinical Application . (second edition) . Philadelphia ; Saunders Company , 1964 ; 29 - 61.

