

AKCİĞER KANSERLERİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Mustafa ÜNLÜ, Ümit Özgür AKDEMİR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer kanserinin moleküler biyolojisine ilişkin elde edilen bilgiler, daha etkin moleküler tanı araçlarının ve yeni tedavi olanaklarının ortaya çıkmasını sağlamıştır. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ise radyonüklidlerle işaretlenmiş bileşiklerin kullanılması ile in vivo olarak dokuların biyokimyasal özelliklerinin incelenmesini sağlar. Bu yazıda akciğer kanserinin moleküler biyolojisine ilişkin elde edilen bilgilerin sintigrafik görüntüleme ve radyonüklid tedavi uygulamaları irdelenmiştir. Kanserli hücreleri belirleyen genetik yapılar ve bu genetik yapılarla ilişkili biyokimyasal süreçler, radyoaktif işaretli bu bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda kullanımı ile görüntülenebilir. Ayrıca yüksek enerjili radyonüklidlerle işaretlenerek bu bileşikler tedavi amacıyla da kullanılabilir. Tl-201 ve Tc-99m MİBİ kullanılarak gerçekleştirilen SPECT akciğer nodüllerinin ve kitlelerinin benign-malign ayrımının gerçekleştirilmesinde, bir tümörün malignite derecesinin belirlenmesinde, tedavi sonrasında doku nekrozu ve fibrozis ile rezidüel tümörün veya lokal rekürrens ayırımı; FDG PET ise bu endikasyonlara ek olarak metastaz yönünden tüm vücudun değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası izlemede kullanılmaktadır. Çeşitli antikorlar ve peptidler radyonüklidlerle işaretlenerek sintigrafik görüntüleme ve yönlendirilmiş radyoterapi ajanları olarak kullanılmaktadır. Bu peptidlerden In-111-octreotide, In-111 lantreotide, Tc-99m depreotide, akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımını gerçekleştirilmesinde ve metastaz yönünden tüm vücudun değerlendirilmesinde kullanılmalarının dışında, yüksek enerjili bir radyonüklid olan Y-90 ile işaretlenerek ileri evre akciğer kanserinde tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. İşaretli bir amino asit olan metionin, bir lipid öncülü olan asetat ve bir nükleosid olan timidin PET ajanları olarak kullanılarak, tümör hücrelerinin çoğalma hızı ve tümörün tedavi yanıtı erken dönemde değerlendirilebilir. Angiogenез inhibisyon tedavisinde, tedaviye başlamadan önce tümör dokusunda özel moleküler hedeflerin varlığı ve bu hedeflerin tedavi sırasında bloke olduğu sintigrafik yöntemlerle gösterilebilir. Tc-99m annexin V görüntülemesi ile tedavi sonrasında kanserli dokuda ortaya çıkan apoptotik süreç ve tedaviye alınan yanıt erken dönemde değerlendirilebilir. Yine sintigrafik yöntemlerle; kemoterapi ve radyoterapi direncinden kısmen sorumlu olan doku hipoksisi ve doku oksijenasyonunu artırmaya yönelik girişimlerin etkinliği görüntülenebilmektedir. Gen terapisi uygulamalarında hücrelere aktarımı yapılan ekzojen genlerin ekspresyonu in vivo olarak, herpes simpleks virüsünün timidin kinaz geni, D2 ve SSTR2 reseptörlerinin genleri gibi çeşitli "reporter" gen yapıları kullanılarak sintigrafik olarak gösterilebilir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, moleküler görüntüleme, PET, sintigrafi, SPECT

(Solunum 2003;5:153-166)

SUMMARY

Molecular Biology of Lung Cancers and Nuclear Imaging Techniques

Recent data on molecular biology of lung cancer promoted the development of more efficient diagnostic tools and new therapeutic options. Nuclear medicine imaging provides in vivo examination of biochemical processes in tissues by using radionuclide labelled compounds. This article aims to assess the scintigraphic imaging and radionuclide therapy applications of the data on molecular biology of lung cancer. Genetic structures and related biochemical compounds can be imaged with small concentrations of these radiolabelled compounds. The same compounds can also be used as therapeutic agents when labelled with high energy nucleotids. Tl-201 and Tc-99m MIBI SPECT provide differentiation of benign and malignant pulmonary nodules or masses, information on the degree of malignancy of a tumor, differentiation of fibrosis and recurrent or residual tumor following therapy. In addition to these FDG PET is used to detect metastases in the whole body and for follow-up. Various radiolabelled antibodies and peptides are

Yazışma adresi: Prof. Dr. Mustafa ÜNLÜ, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, Beşevler 06510 Ankara
Tel: (0312) 214 10 00 / 61 57

used as scintigraphic imaging and targeted radiotherapy agents. Of these agents In-111 –octreotide, In-111-lantreotide, Tc-99m depreotide are used in differentiating benign-malign pulmonary nodules and evaluating the whole body for metastasis. When labelled with a high energy radionuclid Y-90, these agents can be used in the treatment of advanced lung cancer. Radiolabelled methionine as an amino acid, acetate as a lipid precursor and thymidine as a nucleoside can be used as PET agents to evaluate cellular proliferation rate and tumor response to therapy. During angiogenesis inhibition therapy, the specific targets in the tumor tissue and their blockage with the therapy can be visualized. With Tc-99m annexin V imaging posttreatment apoptotic process and early response to therapy can be evaluated. Scintigraphic methods also assess tissue hypoxia that is partially responsible for chemo-radiotherapy resistance and the efficacy of interventions to increase tissue oxygenation. Moreover gene therapy applications involving in vivo imaging of exogenous therapeutic genes expression in cancer tissue can be shown scintigraphically using 'reporter' gene structures like herpes simplex virus thymidine kinase gene, D2 and SSTR2 receptor coding genes.

Key words: Lung cancer, molecular imaging, PET, scintigraphy, SPECT

(Solumum 2003;5:153-166)

GİRİŞ

Akciğer kanserinde tedavinin başarısı tanının hastalığın erken döneminde konulabilmesine bağlıdır. Ne yazık ki günümüzde küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (KHDAK) hastaların yalnızca %30'unda tanı anında cerrahi tedavi mümkün olmaktadır. Cerrahi tedaviyi izleyen 5 yıllık süre içerisinde ise, bu hastaların %50'sinde metastatik yayılım ortaya çıkmaktadır (1). Hastalığın standart kemoterapötiklerle sistemik tedavisi ise yeterince etkili olamamaktadır. Bütün bu olumsuzlukları nedeniyle, akciğer kanserinin moleküler biyolojisine ilişkin elde edilen bilgiler, daha etkin moleküler tanı araçlarının ve yeni tedavi olanaklarının ortaya çıkmasını sağlaması bakımından önem kazanmaktadır.

İnsan genom dizininin belirlenmesinin, diğer birçok hastalıkta olduğu gibi akciğer kanserinde de yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine büyük katkı yapması beklenmektedir. Genetik yapının işlevselliğinin incelenmesinde ise moleküler görüntüleme yöntemlerinin önemli bir yeri olacaktır. İn vivo olarak hem endojen hem de ekzojen hedef genlerin ekspresyonlarının incelenmesi, moleküler görüntülemenin ilgi alanıdır. İşaretleyici bileşikler ve bunlarla ilişkili görüntüleme stratejileri geliştirmek için, incelenen genetik yapının kendisi veya bu genle ilişkili biyokimyasal ürünler ve işlevler hedeflenebilir. Hedef moleküllerin in vivo olarak görüntülenebilmesinde önemli bir kriter bu moleküllerin sayısıdır. Örnek olarak, DNA yapısının direkt olarak görüntülenmesi hücre başına sadece iki molekülün işaretlenmesini gerektirir. DNA ekspresyonu sonucunda oluşan mRNA için bu sayı 50 ila binler arasında değişmektedir. Proteinler söz konusu olduğunda ise bu sayı hücre başına binlerle milyonlar arasında değişmektedir(2). Günümüzde yaygın olarak kullanılan In-111 (İndium)-

octreotide ile somatostatin reseptör (SSTR) görüntülenmesi protein hedefine bir örnek oluşturmaktadır. Son olarak, hedeflenen protein bir enzim olduğunda, bu proteinin işlevselliğini yoğun bir sinyal çoğaltımı ile görüntülemek olanaklıdır. Tiroid bezinde Na-I taşıyıcı proteininin radyoaktif iyotu hücre içine taşıması moleküler görüntülenmenin en çok bilinen örneklerinden birisidir.

Bir görüntüleme yönteminin seçiminde temel etken, altta yatan biyolojik mekanizma ve bu mekanizmayı görüntülemeye kullanılacak yöntemin avantajları olmalıdır. PET (pozitron emisyon tomografisi) ve SPECT (single-photon emisyon tomografisi) ile karşılaştırıldığında MRG (magnetik rezonans görüntüleme) ve BT (bilgisayarlı tomografi) daha yüksek görüntü rezolüsyonu sağlarlar. Ancak MRG ve BT'de kullanılan ajanların görüntüde yeterli kontrast oluşturabilmesi için, dokuda 10-100 mikromolar veya daha yüksek konsantrasyon düzeylerinde bulunması gerekmektedir. Farmakolojik dozlardaki bu maddeler; toksisite, çapraz-reaksiyon ve farmakodinamik etki risklerini taşır. Ayrıca bu maddeler görüntülenmede izlemi hedeflenen moleküler sinyalin etkilenmesine de neden olabilir. Buna karşılık sintigrafik görüntülenmelerde kullanılan ajanlar yüksek spesifik aktiviteleri sayesinde, farmakolojik etki oluşturmadan, çok daha düşük düzeylerde (pikomolar veya nanomolar) yeterli görüntü kontrastı oluşturur(2). Bu özellikleri sayesinde nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, yeni moleküler hedeflerin görüntülenmesinde vazgeçilmez tanı araçları olmuşlardır.

PET, pozitron emisyonu yapan F-18 (flor), O-15 (oksijen), N-13 (nitrojen) ve C-11 (karbon); SPECT ise gama emisyonu yapan Tc-99m (teknesyum), I-131 (iyot), I-123 ve In-111 gibi radyonüklidlerle işaretlenmiş moleküllerin görüntülenmesi ve bu sayede in vivo olarak biyokimyasal süreçlerin incelenmesi yöntemidir.

Tipik bir sintigrafik inceleme, radyoaktif olarak işaretlenmiş bir bileşiğin intravenöz enjeksiyonundan sonra dokulardaki dağılımının ve konsantrasyonunun ölçülmesi ile gerçekleştirilir. Çeşitli enzim ve taşıyıcı sistem substratlarının, reseptörlere bağlanan maddelerin, hormonların, antikorların, peptidlerin, ilaçların ve oligonükleotidlerin işaretlenmesi ile sintigrafik görüntülemelerde kullanılmak üzere 500'ün üzerinde moleküler görüntüleme ajanı geliştirilmiştir⁽³⁾. Bu ajanlardan bazılarına ilişkin bilgiler tablo I'de özetlenmiştir.

Günümüzde nükleer tıbbın üzerinde yoğunlaştığı alan, kanserin moleküler biyolojisine ilişkin elde edilen yeni bilgilerin olası sintigrafik uygulamalarıdır. Modern nükleer tıp yöntemleri, tümör dokusunun fonksiyonel aktivitesinin araştırılmasını sağlamaktadır. Bu yazıda, akciğer kanserinin moleküler biyolojik özelliklerinin

görüntülenmesini sağlayan nükleer tıp yöntemlerinin özetlenmesi hedeflenmiştir.

Anatomik görüntüleme yöntemleri

Akciğer grafisi; kolay ulaşılabilir olması, düşük maliyeti ve hastaya verdiği düşük radyasyon dozu nedenleriyle, akciğer kanseri kuşkusu nedeniyle tetkik edilen veya bilinen akciğer kanserli olan hastaların değerlendirilmesinde halen ilk başvuru görüntüleme yöntemidir. Ancak akciğer grafisinin akciğer kanserinde tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle, günümüzde BT akciğer kanserinin evrelendirilmesinde ve tedavi sonrası izleminde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemidir⁽⁴⁾. BT tümörün yapısal özelliklerinin ve metastaz varlığının değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca BT teknolojisinde kaydedilen gelişmeler sonucunda, düşük dozlu BT'nin akciğer kanseri

Tablo I: Nükleer tıpta akciğer kanserinin tanısında, izleminde ve tedavisinde kullanılan başlıca radyoaktif işaretli bileşikler

Grubu	Kullanılan ajan	Kullanım alanı	Görüntüleme yöntemi	Tedavi amaçlı kullanım
Perefüzyon ajanları	Tl-201	Tanı, tedavi sonrası izlem	SPECT	---
	Tc-99m MİBİ	Tanı, tedavi sonrası izlem, kemoterapi direnci	SPECT	---
Tümör metabolizması	F-18 FDG	Tanı, tedavi sonrası izlem,	PET	---
İşaretli monoklonal antikorlar (Moab)	Anti-EGFR	Tanı	SPECT	---
	Anti-CEA	Tanı, tedavi sonrası izlem,	SPECT	---
	Anti-G(D2)	Tanı	SPECT	---
İşaretli peptidler	Octreotide, lantreotide, depreotide	Tanı, octreotide tedavisi öncesi değerlendirme	SPECT	+
Hücrel çoğalma	Metionin	Tanı, tedavi sonrası izlem,	PET	---
	Asetat	Tanı, tedavi sonrası izlem,	PET	---
	Timidin	Tanı, prognozun belirlenmesi, tedavi sonrası izlem	PET	---
Anjiogenez	Anti-VEGF Moab	Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme	SPECT, PET	---
Apoptozis	Annexin V	Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi	SPECT	---
Hipoksi	FMISO	Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme	PET	---
	ATSM	Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme	PET	---
Gen aktarımı	Herpes simpleks timidin kinaz geni	Gen aktarımının başarısını değerlendirme	PET	+
	Dopamin (D2) reseptörü geni	Gen aktarımının başarısını değerlendirme	PET	---
	Somatostatin reseptörü (SSTR2) geni	Gen aktarımının başarısını değerlendirme	SPECT, PET	+

taramasında kullanımı gündeme gelmiştir. Akciğer kanserinde tanı amacıyla kullanılan çeşitli görüntüleme yöntemlerinin dozimetre bilgileri tablo II'de verilmiştir. Üç-boyutlu BT teknolojisi ile trakeobronşiyal sistemin iç yüzeyinin değerlendirilmesi olanaklıdır. BT ile evrelendirmede temel güçlüklerden birisi, normal büyüklükteki lenf nodlarında metastaz varlığını saptayamamasıdır. Hareketin neden olduğu artefaktlara yakınlığı nedeniyle, diğer bir görüntüleme yöntemi olan MRG toraksın incelenmesinde tercih edilmemektedir⁽⁴⁾.

Tablo II: Akciğer kanserinin tanısında ve izleminde başvuru kimi görüntüleme yöntemlerinin erişkin hastalar için tüm vücut radyasyon dozları.

Görüntüleme yöntemi (mCi)	Tüm vücut dozimetre (mSv)
İki yönlü akciğer grafisi	0,2
Torakal BT	15-20
Düşük dozlu toraks BT	8-10
Tl-201 tümör görüntüleme (3 mCi)	25
Tc-99m MİBİ tümör görüntüleme (20-30 mCi)	8
In-111 octreotide SPECT (6)	12
F-18 FDG PET (10 mCi)	10

Tablo II'de verilen dozimetre değerleri 5 no'lu referanstan geliştirilmiştir

Klasik Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Perfüzyon ajanları olarak daha çok miyokart perfüzyon SPECT görüntülemede kullanılan Talyum-201 (Tl-201) ve Tc-99m-metoksiizobütilizonitril (MİBİ) isimli radyofarmasötiklerden, aynı zamanda tümör görüntülemede de yararlanılmaktadır. Tl-201'in bir tümör görüntüleme ajanı olarak kullanılmaya başlanması, 1976 yılında tesadüfen bir kalp sintigrafisi tetkiki sırasında akciğer kanserinde yoğun tutulum gösterdiğinin gözlenmesinden sonradır⁽⁶⁾. Her iki radyofarmasötik de; benign-malign tümörlerin ayırımında, bir tümörün malignite derecesinin belirlenmesinde, tedavi sonrasında doku nekrozu ve fibrozis ile rezidüel tümörün veya lokal rekürsün ayırımında kullanılabilir. Akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde Tl-201 SPECT ve F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET ile histopatoloji bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, bronkoalveoler karsinom dışındaki akciğer kanseri tiplerinde Tl-201'in yüksek sensitivite (%91) gösterdiği, bronkoalveoler karsinomda ise sensitivitenin FDG PET görüntülemeye oranla daha yüksek olduğu (sırasıyla %55 ve %27) bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bir başka çalışmada, Tl-201 SPECT'in akciğer kanserinin mediastinal lenf nodu metastazlarını göstermede %76 sensitivite ve

%88 spesifisite gösterdiği saptanmıştır⁽⁸⁾. Tc-99m MİBİ SPECT bulgularının biyopsi bulgularıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada (n=116), Tc-99m MİBİ'nin akciğer kanseri tanısında %89 sensitivite, %100 spesifisite ve mediastinal lenf nodu metastazlarının gösterilmesinde %55 sensitivite, %100 spesifisite gösterdiği belirtilmiştir⁽⁹⁾. Tl-201'den ayrı olarak Tc-99m MİBİ, kendisi de p-glikoproteini için bir substrat olduğundan, kemoterapiye direnç mekanizmalarından birisi olan "multidrug rezistans" geninin ekspresyonunun değerlendirilmesini sağlar. Tümör dokusunda bu genin ekspresyonunun artmış olması, p-glikoproteininin düzeyini artırarak Tc-99m MİBİ'nin hücre dışına atılmasına neden olur. Dolayısıyla kemoterapötik ajanlara direnç gösteren tümörlerde Tc-99m MİBİ tutulumu, tedaviye yanıt veren tümörlerde olduğundan daha düşüktür⁽¹⁰⁾. Tümör görüntülemede en çok kullanılan PET ajanı FDG'dir. Kanser hücresinde metabolizmanın hızlı olması ve yüksek glikoliz hızına bağlı olarak glukoz tüketiminin artmış olması FDG PET görüntülemede onkolojide yaygın olarak kullanılmasının temelini oluşturur⁽¹¹⁾. Tümörü temsil eden bir bölgede FDG tutulumu, o bölgedeki aktivitenin, hastaya enjekte edilen ve hastanın kitlesine göre düzeltilmiş aktivite değerine oranlanması ile sayısal olarak da belirtilebilir. "Standart uptake value" (SUV) olarak adlandırılan bu parametrenin 2,5 üzerinde değerler almasının, ilişkili lezyonun malign olduğunun bir göstergesi olduğu kabul edilir⁽¹²⁾. FDG PET görüntülemenin akciğer kanserinde tanısal performansını belirlemek için gerçekleştirilen bir meta-analizde, akciğer nodüllerinin ve kitlelerinin benign-malign ayırımını gerçekleştirmede sensitivite ve spesifisite değerlerinin %96 ve %78 olduğu gözlenmiştir⁽¹³⁾. Pozitif ve negatif prediktif değerler %90'nın üzerindedir. Hastaların mediastinal lenf nodu evrelendirmesinde sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırası ile %83, %96, %87 ve %95'tir. Mediasten dışı metastazların saptanmasında ise sensitivite ve spesifisite değerleri, %90-100 ve %80-100 arasında değişmektedir.

Sonuç olarak, FDG PET görüntülemenin akciğer kanserinin tanısında ve evrelendirilmesinde önemli bir tanı aracı olduğu söylenebilir. BT ve MRG'de metastaz varlığı yönünden bir tanı kriteri olarak kullanılan nod büyüklüğü, lenf nodlarının değerlendirilmesinde yeterli olmamaktadır. FDG PET ise mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde, nod büyüklüğünden bağımsız olarak metastazı gösterebilmesi nedeniyle en önemli tetkik yöntemidir⁽⁴⁾. Ancak 1 cm'den küçük bütün tümörlerde, PET görüntülemede rezolüsyonunun sınırlı (4-8 mm) olması nedeniyle oluşan kısmi hacim etkisi,

tümörün aktivite tutulumunun gerçekte olduğundan daha düşük düzeyde görünmesine ve dolayısıyla yanlış negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca karsinoid tümörler ve bronkoalveoler karsinom düşük FDG tutulumu gösterebilir ve yanlış negatif değerlendirmelere neden olabilir. Diğer taraftan, FDG'nin sadece tümör dokusuna özgü olmadığı; enfeksiyonlarda ve enflamatuvar süreçlerde de artmış tutulum gösterdiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak granülomatöz akciğer hastalıkları prevalansının yüksek olduğu toplumlarda FDG PET görüntülemenin spesifitesinin azalması beklenmektedir. Soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde FDG PET'in, özellikle incelenen toplumda kanser prevalansı %10-50 arasında olduğunda ayırıcı tanıda önem kazandığı belirtilmiştir⁽¹³⁾. Bu nedenlerle, FDG PET bulgularının, hastanın klinik bilgileri ile diğer tanı yöntemlerine ilişkin bulguları göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekmektedir.

FDG PET görüntülemeye klinisyenin bakış açısını değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiş bir anket çalışmasında, klinisyenlerin bu tetkiki akciğer kanserli hastaların %61'inde evrelendirme, %20'sinde tanı ve %6'sında tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hasta izlemi amacıyla kullandıkları belirlenmiştir⁽¹⁴⁾. Bu çalışmada PET sonucunun bütün hastaların %44'ünde klinik evrelendirme kararında ve %39'unda tedavi modalitesi tercihinde değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, akciğer kanserinde FDG PET klinik uygulamada yardımcı bir tanı aracıdır. Buna ek olarak, yeni tedavi yöntemlerinin etkinliğinin belirlenmesi için yapılan klinik araştırmalarda da, doğru evrelendirme yapılmaksızın yürütülen çalışmalar yanlış sonuçlar doğurabileceğinden, yapılması gereken bir incelemedir⁽¹⁵⁾.

Moleküler Görüntüleme

Moleküler biyolojide ve genetikte kaydedilen ilerlemeler, onkolojide moleküler nükleer tıp yöntemlerine yaşamsal bir rol kazandırmaktadır. Akciğer kanseri hücrelerinde, hücrel haberleşmede veya proliferasyonda düzensizliğe neden olan onkogenlerin artmış ekspresyonları veya mutasyonları, çeşitli büyüme faktörü reseptörlerinin ekspresyonunda, protein tirozin kinaz, protein kinaz c gibi hücre sinyal iletim yollarının temel bileşenlerinde değişikliğe neden olmaktadır. Bu bileşenler tedavide yeni hedefler olarak denenmektedir.

Yeni geliştirilen radyofarmasötikler kullanılarak, girişimsel olmayan yöntemlerle reseptör bağlanma potansiyeli veya reseptör sayısı, enzim aktivitesi, nörotransmitter salınımı gibi özellikler

değerlendirilebilmektedir. Yeterli düzeyde eksprese olan herhangi bir reseptör, o reseptör için yüksek afinite gösteren radyofarmasötikler kullanılarak SPECT veya PET ile görüntülenebilmektedir.

İşaretili antikorlarla görüntüleme

Akciğer kanserinde, büyüme faktörü veya büyüme faktörü reseptörü olarak görev yapan proteinleri kodlayan çeşitli onkogenler tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde en önemlisi erb türü onkogenlerdir. Bu onkogenler epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), HER2/neu, HER3 ve HER4 reseptörlerinin genetik kodlamasını yapar. Bunlardan EGFR normalde bronş epitelinin bazal tabakalarında bulunur. Displastik lezyonlarda EGFR ekspresyonu artmıştır. EGFR özellikle adenokarsinomda belirgin olmak üzere KHDAK hastalarının %30'unda artmış ekspresyon göstermektedir⁽¹⁶⁾. EGFR'ye karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiş ve in vitro olarak bu antikorların akciğer kanseri hücrelerinde büyüme durdurduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾. EGFR'ye karşı geliştirilmiş ve Tc-99m ile işaretlenmiş bir monoklonal antikor olan MINT5 kullanılarak gerçekleştirilen bir görüntüleme çalışmasında, 8 KHDAK hastasında primer akciğer kanserinin 7/8 ve metastazlarının 3/3 oranında görüntülediği bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

HER2/neu onkogeni çeşitli kanser türlerinde tirozin kinaz reseptörünün artmış ekspresyonuna neden olmaktadır. Özellikle ileri evre meme kanserinde bu reseptöre karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan trastuzumab, standart bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. KHDAK olgularının %30'unda da bu reseptörün ekspresyonunun arttığı ve bunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Evre IIIB ve evre IV KHDAK hastalarında trastuzumab uygulamasının etkinliğini araştırmak için yürütülen klinik çalışmalarda %21-40 oranında tedavi yanıtı gözlenmiştir⁽²⁰⁾.

Karsinoembriyonik antijenin (CEA) KHDAK hücrelerinde yüksek düzeyde ekspresyonu, anti-CEA monoklonal antikorunun, KHDAK hastalarında tanı ve tedavi amacıyla kullanılmasını gündeme getirmektedir. Radyoaktif işaretili anti-CEA monoklonal antikorları ile görüntülemenin yapıldığı klinik çalışmalarda, CEA ekspresyonu gösteren çeşitli tümörlerin lokalizasyonunda tetkikin sensitivite ve spesifite değerlerinin yüksek olduğu (> %90) ve çok sayıda, daha önce bilinmeyen metastatik odağın saptanmasını sağladığı gösterilmiştir (21). Operasyon öncesinde In-111 ile işaretili anti-CEA monoklonal antikor SPECT görüntülemesi yapılan 131 KHDAK hastasında, N2 hastalığının gösterilmesinde sensitivite

ve spesifisite değerleri sırasıyla %64 ve %88 olarak bulunmuştur (22). Avrupa'da çok-merkezli olarak yürütülen bir çalışma sonucunda; artan serum CEA değerleri nedeniyle rekürens yönünden incelenen ve farklı tümörleri olan 730 hastada, Tc-99m ile işaretli anti-CEA monoklonal antikor ile görüntülemenin %24-51 oranında ek bilgi sağladığı bildirilmiştir(23). Gangliosidlerden G(D2) ve G(D3)'ün KHAK hücrelerinde ekspresyonları artmıştır. Bu artmış ekspresyonun, tümörün artmış büyüme hızı ve invazyon potansiyeli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hücre kültürüne eklenen anti-G(D2) monoklonal antikorlarının, büyümeyi baskıladığı ve hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (24). Bir anti-G(D2) monoklonal antikor olan 3F8, I-131 ile işaretlenerek 10 KHAK hastasında görüntüleme amacıyla kullanılmış ve bu çalışmada bilinen bütün tümör alanlarında (primer ve metastatik) I-131 3F8'in patolojik tutulum gösterdiği saptanmıştır(25).

KHAK dokusunda, gastrin serbestleyici peptid gibi bombesin benzeri peptidler üretilir. Bu peptidler, yine aynı hücreler üzerinde bulunan spesifik reseptörler aracılığı ile hücre çoğalmasını uyarır. Gastrin serbestleyici peptide yüksek bir afinite ile bağlanan 2A11 monoklonal antikor, KHAK hastalarında görüntüleme ve tedavi amacıyla klinik denemelerde kullanılmıştır (26). Ancak çok sayıda nöropeptid otkrin sisteminin varlığı, sadece bir antagonistin kullanılması ile tümör büyümesini durdurabilmeyi olanaksızlaştırmaktadır.

İşaretli bir Fab fragmanı olan Tc-99m nofetumomab merpentan, hem KHAK hem de KHDAK evrelendirilmesinde başarıyla kullanılmıştır. Otuz üç hastayı kapsayan bir çalışmada bu yöntemin hastaların evrelendirilmesinde diğer incelemelerde izlenmeyen metastazların gösterilmesini sağladığı belirtilmiştir (27).

İşaretli peptidlerle görüntüleme

Peptidler, insanda reseptörler aracılığı ile hücresele düzeyde çeşitli etkilere neden olan küçük moleküler yapılardır. Fizyolojik olarak peptidler hücre zarında yer alan spesifik reseptörlerine bağlanarak G-proteini üzerinden etkili olurlar. Çeşitli tümör hücrelerinde, normal dokular ile karşılaştırıldığında, spesifik peptid reseptörlerinin yüksek seviyede ekspresyonu, radyoaktif işaretli peptidlerin nükleer tıpta tümör görüntüleme ajanları olarak kullanılmasının temelini oluşturmaktadır. Monoklonal antikorlar ve diğer proteinler gibi büyük moleküler yapılara oranla peptidler küçük yapıda olmaları nedeniyle beyin hariç bütün dokulara kolay geçiş gösterirler.

Somatostatin ve vazoaktif intestinal peptid analogları

çeşitli tümörlerin görüntülenmesinde başarı ile kullanılmaktadır. Nükleer onkolojide, görüntüleme amacıyla kullanılmak üzere substance P, bombesin, kolesistokin-B/gastrin ve nörotensin gibi birçok peptidin radyoaktif işaretli analogları sentezlenmiştir (28).

In-111-octreotide ilk geliştirilen işaretli peptiddir. Somatostatin reseptör analogları olan octreotide, lantreotide ve depreotide farklı radyonüklidlerle (In-111, Tc-99m) işaretlenerek sintigrafik görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Somatostatin reseptör düzeyleri (özellikle SSTR2) meme kanserinde, lenfomada ve nöroendokrin tümörlerde belirgin olarak artmıştır (29). Buna bağlı olarak radyoaktif işaretli somatostatin analogları kullanılarak, yoğun somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren primer veya metastatik tümörler görüntülenebilmektedir. Yoğun klinik çalışmalar, somatostatin reseptör sintigrafisinin majör endikasyonunun gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin tanısı ve evrelendirilmesi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte akciğer kanserlerinde, In-111 octreotide ile KHAK(30); In-111 lantreotide ile hem KHAK hem de KHDAK(31) görüntülenebilmektedir. Yine KHDAK lezyonlarında da tümörde ve çevresinde bulunan damar yapılarında ve tümör içinde bulunan lökositlerde somatostatin reseptörlerinin varlığı nedeniyle In-111-octreotide tutulumu gözlenmektedir (32,33). In-111-octreotide ile 100 KHAK hastası üzerinde yapılan bir çalışmada bu yöntemin diğer konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında primer tümörü olguların %96'sında; bölgesel ve uzak metastazları ise sırasıyla olguların %60 ve %45'inde gösterdiği belirlenmiştir(34). Dolayısıyla somatostatin reseptör sintigrafisi KHAK hastalarının evrelendirilmesinde tercih edilebilecek bir görüntü yöntemi değildir. In-111-octreotide sintigrafisinin kullanıldığı bir diğer alan da, octreotide tedavisi planlanan hastalarda SSTR2 reseptörü ekspresyonunun gösterilmesidir(35). Sintigrafik incelemede tümörde octreotide tutulumunun olması, tedavinin etkili olacağının bir göstergesidir.

Tc-99m depreotide akciğer kanseri varlığından kuşku edilen hastaların preoperatif dönemde noninvaziv olarak evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Tc-99m-depreotide, soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde yardımcı bir tanı metodu olarak kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Bir SPECT ajanı olarak, bu klinik endikasyonda, SPECT kameralarının daha yaygın olması ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle FDG-PET görüntülemeye tercih edilebilir(36). Soliter akciğer nodüllerinin değerlendirilmesinde Tc-99m-depreotide kullanımı ile

ilgili çok-merkezli bir faz III çalışmasında (n:114); histolojik incelemede malign lezyon saptanan 88 hastanın 85'inde lezyonda patolojik depreotide tutulumu gözlenmiştir. Bununla birlikte 6'sı granülom ve biri hamartom olmak üzere 7 hastada sintigrafi yanlış pozitif sonuç vermiş ve bu çalışmada Tc-99m-depreotide için sensitivite ve spesifisite değerleri sırasıyla %97 ve %73 olarak bulunmuştur⁽³⁷⁾. Benzer bir çalışmada ise, daha küçük bir hasta grubunda (n:30) aynı değerler sırasıyla %93 ve %88 olmuştur⁽³⁸⁾. KHAK hastalarında primer tümörün gösterilmesinde In-111-octreotide sintigrafisi yüksek sensitivite (> %90) göstermektedir. Ancak metatazların yaklaşık yarısı dediferensiyasyon nedeniyle somatostatin reseptör ekspresyonu özelliğini kaybeder⁽³⁹⁾. Dolayısıyla KHAK hastalarında somatostatin reseptör sintigrafisi, sadece lezyon lokalizasyonunda değil, ayrıca bilinen lezyonların in vivo olarak karakterinin ve sonuçta hasta prognozunun belirlenmesi bakımından da yardımcı bir tanı yöntemidir.

KHAK hücrelerinde kolesistokin-B (CCK-B) reseptörü eksprese olmaktadır. In-111 ile işaretlenmiş gastrin türevi peptidler, CCK-B reseptör ekspresyonu gösteren tümörlerin görüntülenmesinde in vivo ve in vitro denemelerde başarılı olmuştur^(40,41). SCLC hücrelerinde ayrıca substance P ve glukagon benzeri peptid reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

İşaretli antikorlar ve peptidlerle tedavi

Kimi peptid ajanları, tümör tanısı ve evrelendirilmesi yanında, yüksek enerjili radyonüklidlerle (I-131, Y-90 (Yttrium), Re-188 (Renyum) gibi) işaretlendirildiğinde ve daha yüksek dozlarda kullanıldığında, reseptörlerle yönlendirilmiş radyoterapi uygulamasında kullanılabilir. Hem Y-90-DOTA-lantreotide hem de Y-90-DOTA-octreotide ile elde edilen ilk klinik tedavi sonuçları ümit vericidir. Y-90-DOTA-lantreotide ile yürütülen bir tedavi çalışmasında somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren çeşitli tümörleri olan 154 hastada, hastaların %41'inde hastalığın ilerlemesi durmuş ve %14'ünde tümörde regresyon sağlanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde bu tedaviye bağlı akut veya kronik hematolojik toksisite, böbrek veya karaciğer fonksiyonel parametrelerinde değişiklik gözlenmemiştir⁽⁴²⁾. Bu yeni tedavi biçimi, konvansiyonel radyoterapiye ve kemoterapiye oranla daha ucuz bir maliyetle palyasyon ve ağrı kontrolü sağlayabilir. Konvansiyonel tedavilere dirençli olan olgularda bu tür bir tedavinin kullanımı etkili olabilir. Reseptörlerle yönlendirilmiş radyoterapi uygulamaları için henüz optimal özellikleri taşıyan işaretli peptidler geliştirilememiştir. Ayrıca mevcut işaretli peptidlerle akciğer kanserinde tedavi

uygulamalarına ilişkin yeterli klinik veri henüz oluşmamıştır.

Reseptörlerle yönlendirilmiş radyoterapinin terapötik etkinliğini artırmak amacıyla yeni yaklaşımlar denenmektedir. Bu yaklaşımlardan birisi, tümör hücrelerinde işaretli peptidlerin hedefi olan reseptörlerin yüksek düzeyde ekspresyonlarını sağlamaktır. En çok çalışılmış yöntemlerden birisi adenovirüs vektörü ile hücre içine SSTR2 geninin aktarımı olmuştur⁽⁴³⁾. Yapılan birçok prelinik çalışmada bu yaklaşımın hücrelerde SSTR2 ekspresyonunu başarı ile artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, kanser hücrelerine gen aktarımı yapıldıktan sonra bu hücreler xenograft olarak hayvanlara inoküle edilmekte ve hayvanların sistemik dolaşımına enjekte edilen işaretli peptidlerin bu tümörün görüntülenmesinde ve/veya tedavisinde etkinliği değerlendirilmektedir.

Hücre sel çoğalmanın görüntülenmesi

Kontrolsüz büyüme malign tümörlerin bir özelliğidir. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleriyle tümör hücrelerinin çoğalma hızını noninvazif olarak ölçmek ve bu şekilde tümörün tedavi yanıtını erken dönemde değerlendirmek olanaklıdır. Kanser hücresinin biyosentetik mekanizmasının tedaviye karşı daha hassas olması nedeniyle, tedaviye yanıt değerlendirilmesinde, büyümenin ölçülmesi enerji metabolizmasının ölçülmesine göre daha avantajlıdır. Sitotoksik etkili kemoterapötikler canlı tümör dokusu miktarını azaltmayabilir. Bu nedenle, hücre sel çoğalma hızında meydana gelen değişikliklerin görüntülenmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde tek etkin yol olabilir. Hücre sel çoğalmayı görüntülemeye kullanılan radyofarmasötikler; işaretli amino asitler, lipid öncülleri ve nükleosidler olabilir. C-11 (Karbon) ile işaretlenen ve bir amino asit olan metionin ile lipid öncülü olup hücre zarı yapısına katılan asetat in vivo deneylerde PET görüntüleme ajanları olarak kullanılmaktadır⁽⁴⁴⁾. Amino asit metabolizmasını görüntülememizi sağlayan metionin ile glukoz metabolizmasını gösteren FDG PET görüntüleme bulgularını karşılaştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. C-11-metionin PET nodu metastazlarını görüntülemeye FDG ile aynı ölçüde başarılıdır⁽⁴⁵⁾. Hiler ve mediastinal lenf nodu metastazlarını göstermede %86 sensitivite ve %91 spesifisite değerlerine sahiptir⁽⁴⁶⁾. Akciğer kanseri kuşkusu ile FDG ve C-11-metionin PET görüntülemelerinin yapıldığı 101 hastada, her iki tetkikin akciğer kanseri tanısında eşit ölçüde yararlı olduğu ve lezyonlarda gözlenen metionin tutulum derecesinin FDG tutulum derecesine paralellik gösterdiği gözlenmiştir⁽⁴⁷⁾. Benzer şekilde akciğer

kanserinde tedavi sonrasında rezidüel veya rekürren tümör dokusunu göstermede FDG'nin ve metionin'in eşit derecede başarılı olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. Kanser başarı ile tedavi edilmiş olmasının en önemli göstergesi, kanser hücrelerinin daha fazla DNA sentezlememesi ve bölünmemesidir. Dolayısıyla, DNA yapısına giren ancak RNA yapısında yer almayan tek nükleosid olan timidin'in radyonüklidlerle işaretlenip görüntülenmesi, hücre çoğalmasının ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinin en spesifik yoludur. C-11-timidin ve F-18-florotimidin (FLT), klinik PET görüntüleme çalışmalarında kullanılmaktadır. Soliter akciğer nodülü olan 30 hastada FLT PET görüntülemesi yapılmış ve nodülde FLT tutulum yoğunluğunun, histolojik incelemede Ki-67 immün boyama yöntemiyle gösterilen proliferatif aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Bu çalışmanın sonucunda FLT'nin soliter akciğer nodüllerinde ayırıcı tanıda, proliferasyonun değerlendirilmesinde ve hasta prognozunun belirlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada, SCLC hastalarında kemoterapi uygulaması ile timidin tutulumunda meydana gelen azalmanın, FDG tutulumunda gözlenen azalmadan daha belirgin olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁰⁾. C-11 timidin PET ile henüz yeterli sayıda klinik çalışma bulunmamakla birlikte, yeni tedavi ajanlarının etki mekanizmalarını ve bu ajanlara alınan tedavi yanıtını değerlendirmek açısından sonuçlar ümit vericidir.

Anjiogenez

Solid tümörlerin, büyüdüklerinde metabolik gereksinimlerini karşılayabilmek için yeni vasküler yapılar oluşturmaları gerekmektedir. Anjiogenez sırasında kan damarlarının oluşumu, bir dizi karakteristik büyüme faktörü, hücre reseptörleri ve adezyon molekülleri aracılığı ile yürütülür ve kontrol edilir. Bölgesel damar yapılarında ve çevre dokularda, bu oluşumla ilgili olarak reseptör ekspresyonlarında değişiklikler gözlenir. Oluşan yeni damarlarda, fibroblastik büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGF-2) gibi bazı özgül hücre işaretleyicileri bulunur. Endotel hücrelerinin büyüme faktörleri tarafından uyarılması, hücre yüzeylerinde VEGF-2 reseptörünün, v3 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve hücre proliferasyonuna yol açar. Daha sonra, solid yapılar olarak gelişen yeni damarların iç kısımlarında yer alan endotel hücrelerinde meydana gelen apoptozis ile damar lümeni oluşumu gerçekleşir⁽⁵¹⁾.

Tamamlanmamış damar matürasyonuna bağlı artmış damarsal geçirgenlik malign tümörlerin sık gözlenen

ortak bir özelliğidir. BT, MRG, ultrasonografi yöntemleriyle veya sintigrafik olarak, vasküler geçirgenlik ve kan akımı değişiklikleri değerlendirilebilir. Ancak bu özelliğin görüntülenmesinde sintigrafik yöntemler, özellikle de PET, diğer mevcut yöntemlerden daha duyarlıdır ve bir nmol/L'den daha düşük konsantrasyondaki radyofarmasötiklerin dokulardaki dağılımını görüntülemeyi sağlar⁽⁵¹⁾. Bunun dışında sintigrafik yöntemler, anjiogenezi uyaran tümör hipoksisinin ve anjiogenezi baskılayıcı tedavilerin, tümör hücrelerinde metabolizmaya, çoğalmaya ve apoptozise olan etkilerinin görüntülenmesini sağlar. Anjiogenezin inhibe edilmesi ile tümöre giden kan akımını baskılamak ve sonuçta kanserli dokunun büyümesini durdurmak amaçlanmaktadır. Çok sayıda anjiogenez inhibitörü, akciğer kanserli olgularda klinik denemelerde kullanılmaktadır⁽⁵²⁾. Sintigrafik incelemelerle, anjiogenez inhibisyon tedavisinin etkilerini değerlendirmenin yanında, tedaviye başlamadan önce tümör dokusunda özel moleküler hedeflerin varlığının doğrulanması ve bu hedeflerin tedavi sırasında bloke olduğunun gösterilmesi de sağlanabilir.

Tümör dokusunun büyümesiyle meydana gelen hipoksi anjiogenez için bir uyarı olmaktadır. Hipoksinin dokularda VEGF düzeyinde artışa neden olduğunun gözlenmesi nedeniyle, anjiogenez inhibisyon tedavisinde ve anjiogenezin görüntülenmesinde çalışmalar VEGF üzerinde yoğunlaşmıştır⁽⁵²⁾. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, VEGF'ye karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan VG76e, I-124 ile işaretlenerek PET görüntülemesinde tümörde VEGF düzeyinin belirlenmesinde kullanılmıştır⁽⁵³⁾. VEGF reseptörlerinin in vitro olarak, çeşitli tümör hücresi kültürlerinde I-123 ile işaretli VEGF(165) kullanılarak işaretlendiği bildirilmiştir⁽⁵⁴⁾. I-124 ile işaretli bir monoklonal anti-VEGF antikor (HuMV833) ile yürütülen faz I çalışmasında, 48 saat içinde tedaviye bağlı olarak bu bileşiğin tümörde tutulumunda azalma meydana geldiği gözlenmiştir⁽⁵⁵⁾.

Anjiogenezin gösterilmesinde yararlanılan bir diğer moleküler yapıyı, integrinler olarak adlandırılan ve hücrelerin hücre-dışı matrikse tutunmasını sağlayan proteinler oluşturur. Tümörlü dokuda aktive olmuş endotelde ve bazı tümör hücrelerinde v3 isimli integrin yüksek oranda bulunur^(56,57). Bu integrine karşı geliştirilmiş peptid veya antikor (RGD-içeren) tedavilerinin in vitro ve in vivo olarak aktive olmuş endotel hücrelerinde apoptozise ve tümör kapiller yatağında gerilemeye (involyüsyon) neden olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tümörde v3 integrin ekspresyonu I-123 ile

işaretili RGD-içeren peptid kullanılarak gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Böylesi bir yaklaşım, tümörlerin v3 integrin ekspresyonu yönünden değerlendirilmesini ve uygulanacak tedavinin izlemine sağlayabilir. Skuamoz hücreli ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde yüksek konsantrasyonda IGF-1 ve IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanan IGF-1 ve bombesin gibi bileşikler radyoaktif olarak işaretlenmiş ve klinik araştırmalarda kullanılmıştır⁽⁶⁰⁾.

Apoptozis

'Programlı hücre ölümü' olarak da adlandırılan apoptotik sürecin erken dönemlerinde, hücre zarında fosfatidilserin'in eksternalizasyonu görülür. Endojen bir insan proteini olan Annexin V, hücre zarında eksternalize olmuş bulunan fosfatidilserine yüksek afinite ile bağlanır. Tc-99m ile işaretili Annexin V, tümörlerde tedaviye alınan apoptotik yanıtın değerlendirilmesini sağlamaktadır. Farklı kanser tiplerinde (akciğer n=10; lenfoma n=3; meme n=2) kemoterapinin neden olduğu apoptozisi görüntülemek için Tc-99m Annexin V ile gerçekleştirilen bir çalışmada, kemoterapinin başlamasından 24-48 saat sonra 7 hastanın tümör bölgelerinde Annexin V tutulumu gözleendiği ve bu hastaların tedaviye tam (n=4) veya kısmi (n=3) yanıt verdikleri bildirilmiştir⁽⁶¹⁾. Yine bu çalışmada akciğer kanserli hastaların progresyonsuz geçirdikleri sürelerin ve yaşam sürelerinin, tedavi edilen tümörde izlenen Annexin V tutulumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Kemoterapi ile tümörde meydana gelen apoptozisin in vivo Tc-99m Annexin V ile görüntülenebileceği, çeşitli hayvan deneylerinde de gösterilmiştir^(62,63).

Hipoksinin değerlendirilmesi

Tümörlerin geleneksel kemoterapiye ve radyoterapiye gösterdikleri dirençten kısmen tümör dokusunda gözlenen hipoksi sorumludur⁽⁶⁴⁾. Radyoterapi uygulaması sırasında dokuda oksijenasyonunun iyileştirilmesi tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Hipoksinin görüntülenmesi, hem geleneksel tedavilere alınacak yanıtın öngörülmesi hem de bu yanıtın ölçülmesi bakımından önemlidir.

Hipoksinin nükleer tıp yöntemleriyle görüntülenebilmesi için çeşitli radyofarmasötikler geliştirilmiştir. Bu radyofarmasötiklerin çoğu nitroimidazol yapısına dayanmaktadır. PET çalışmaları daha çok F-18 floromisonidazol (FMISO) ile gerçekleştirilmiştir. Bir çalışmada 37 kanser hastasında (21 hastada KHDAK) F-18 FMISO ile tedavi öncesinde görüntüleme yapılmış ve 36 hastada tümör dokusunda hipoksi varlığı gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾. Ancak bu çalışmada

yetersiz izlem nedeniyle, ölçümü yapılan hipoksi ile klinik sonuç arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. FMISO'nun normal dokularda uzun süren retansiyonu ve hipoksik dokular için düşük görüntü kontrastı vermesi, alternatif radyofarmasötiklerin geliştirilmesine yol açmıştır. Geliştirilen PET ajanları arasında en önemlisi olan Cu-60-ATSM, bir çalışmada KHDAK hastalarında tedaviye yanıtın öngörülmesinde başarı ile kullanılmıştır⁽⁶⁶⁾.

Tümör hipoksisinin hastaların birçoğunda radyoterapi direncine neden olduğu düşünüldüğünden doku oksijenasyonunu artıran yöntemler geliştirilmektedir. Bir yöntem, moleküler oksijen gibi davranarak radyasyona karşı duyarlılığı artıran bileşiklerin kullanılmasıdır. Bu tür bileşiklerle yapılan ilk klinik denemeler, bütün hastaların tümör hipoksisini varlığı yönünden değerlendirilmeden bu denemelere dahil edilmesi nedeniyle başarılı olamamıştır. PET ile hipoksinin görüntülenmesinden yeni ilaçların geliştirilmesi sırasında ve bu ilaçların klinik uygulamalarında yararlanılabilir. Ayrıca tümör hipoksisinin görüntülenmesi, anjiogenezi baskılayan tedavilerin gerçek etki mekanizmalarını aydınlatmak ve etkinliklerini değerlendirmek bakımından da yararlı olabilir.

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Tümörün tedaviye yanıtı, çoğunlukla yapısal görüntüleme yöntemleriyle tümörün küçüldüğünün veya kaybolduğunun gösterilmesi ile olmaktadır. Ancak birçok tümör dereceli olarak küçülme gösterir ve tedavinin tamamlanmasından bir süre sonra skar, nekroz veya granülasyon dokusu oluşumu ile tedaviye yanıt vermektedir. Dokuya özel radyofarmasötik tutulumu göstermesi; metabolizma, reseptör yoğunluğu, hücre proliferasyonu ve terapötik maddelerin dokularda tutulumunu niceliksel olarak görüntülememizi sağlaması nedenleriyle, önceki bölümlerde anlatılan çeşitli sintigrafik yöntemler tümörlerin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde başarılı olmaktadır. Tedavi sonrasında canlı tümör dokusunun araştırılmasında, BT ve MRG bir sonuç üretmediğinde, FDG-PET mükemmel bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca FDG-PET ile tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Bunun için tedaviye başlamadan önce hastaların görüntülenmesi gerekmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde klinik araştırmalarda kullanılan bir diğer yaklaşım da DNA sentezini yansıtan, dolayısıyla hücre proliferasyonunu gösteren C-11 timidin PET görüntülemesidir. Tümör dokusunda tedavi sırasında hipoksik alanları göstermek tedavi etkinliğini değerlendirmek için ayrı bir yaklaşım

oluşturmaktadır. Hipoksik alanların radyasyon tedavisine ve bazı kemoterapötiklere dirençli olması, hipoksi varlığının başarısız tedaviye neden olmasına yol açmaktadır. F-18 FMISO PET görüntüleme ile tümörde hipoksik alanların varlığı gösterilebilir.

Gen aktarımı stratejileri

Kanserin genetik temeline ilişkin elde edilen bilgiler yeni tedavi olanakları yaratmaktadır. Akciğer kanserinde çeşitli onkogen ve tümör baskılayıcı gen mutasyonları tanımlanmıştır. Normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü, bu genetik lezyonların birikmesinin bir sonucu olarak görülebilir. Kanserde gen terapisi yaklaşımı bu genetik lezyonların düzeltilmesi anlamını taşımaktadır. Gen tedavisinin etkili olabilmesi için terapötik gen kodunu içeren DNA yapısının hedef hücrelere taşınması ve bu hücrelerde RNA transkripsiyonunun gerçekleşmesi gerekmektedir. RNA'nın işlevsel proteinlerin sentezlenmesini sağlaması ile genetik bozukluğun düzeltilmesi, apoptozis indüksiyonu veya toksik metabolitlerin oluşumuna yol açan enzimlerin tedavi amacıyla kullanımı sağlanmış olur. Mutasyonların yol açtığı durumun gen aktarımı yoluyla tedavi edilmesi denemeleri yoğun olarak devam etmektedir. Bu tür bir yaklaşıma örnek olarak gösterebileceğimiz bir çalışmada, p53 gen mutasyonlu KHDAK kanser hücrelerinde "wild-type" p53 gen ekspresyonu sağlamanın, bu hücrelerin radyoterapiye karşı duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir⁽⁶⁷⁾. Gen aktarımı KHDAK kanser hücrelerinde p53 gen ekspresyonu sağlarken, kontrol olarak kullanılan insan fibroblast hücrelerinde benzer bir etkiye neden olmamaktadır. p53 tümör baskılayıcı geninde mutasyon, KHAK hastalarının %90'ında ve KHDAK hastalarının en az %50'sinde saptanmaktadır. Bu gen hücrenin genomik yapısının sağlamlığından, tamir edilemeyecek derecede hasarlı olan DNA varlığında hücre apoptozisinden ve hücre yaşam döngüsünü G1 fazında tutmaktan sorumludur⁽¹⁶⁾.

Hücrelere aktarımı yapılan ekzojen bir genin ekspresyonunu in vivo olarak görüntülemek, gen tedavisi çalışmaları için bir zorunluluktur. Bu amaca yönelik olarak çeşitli nükleer tıp görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler, gen aktarımı sırasında bir "PET reporter" gen yapısının, terapötik genle aynı promotörü kullanılması sağlayacak biçimde terapötik gene eklenmesi temeline dayanmaktadır. Bu genin ekspresyonunun görüntülenmesi, dolaylı olarak terapötik genin hücreye aktarımının ve hücre içi ekspresyonunun da görüntülenmesini sağlamaktadır. Daha çok görüntüleme amacı ile kullanılan mevcut "reporter" gen yapıları iki gruba ayrılır: 1) Hücre içi

enzimlerini kodlayan genler, 2) Hücre yüzeyi proteinlerini kodlayan genler.

En çok kullanılan "PET reporter" geni, bir hücre içi enzim olan herpes simpleks virüsünün timidin kinazı kodlayan genidir. Memelilerde bulunan enzimden farklı olarak, virüs kaynaklı bu enzim, hücre içine ulaşan F-18-florogansiklovir'i fosforile eder ve hücre içinde tutulumuna neden olur. Bu şekilde bu genin ekspresyonu görüntülenmiş olur. Bu grupta yer alan bir diğer enzim de E. coli sitozin deaminaz enzimidir. İnsanlarda bulunmayan bu enzim sitozinin urasile çevrimini gerçekleştirmektedir. İkinci gruba bir örnek olarak, dopamin D2 reseptör geninin aktarımı sonucunda bu genin hücrede ekspresyonunun reseptöre bağlanan F-18-floroetilsiperon aracılığı ile görüntülenmesi verilebilir. Hücre yüzeyinde protein ekspresyonunun artırılmasına dayanan diğer bazı sistemler; SSTR2, gastrin-serbestleyici peptid ve CEA reseptörlerini kodlayan genlerin aktarımını ve o reseptöre bağlanan işaretli bileşiklerin kullanımını gerektirir⁽⁶⁸⁾. Daha önce de bahsedilmiş olduğu gibi, bu tür gen aktarımı çalışmaları, kanser tedavisinde yönlendirilmiş radyoterapinin terapötik etkinliğini artırmak amacıyla hayvan deneylerinde yürütülmektedir⁽⁴³⁾. Hayvanlarda xenograft olarak oluşturulmuş KHDAK tümörüne (A-427) tümör içine enjeksiyon yoluyla ve adenovirüs aracılığı ile SSTR2 geni aktarılmış ve sistemik dolaşıma verilen In-111 octreotid'in bu tümörlerde tutulumunun kontrollere oranla belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (68, 69). Benzer bir çalışma ile, yine KHDAK tümöründe SSTR2 geni aktarımı sonrasında, Tc-99m veya Re-188 ile işaretlenebilen bir somatostatin analogu olan P829'un artmış tutulum gösterdiği bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾. Hücrenin endojen gen ekspresyonunun görüntülenmesi için ise, nükleotid yapısındaki ürünlerine (çoğunlukla RNA) yönelik olarak, radyonüklidlerle işaretli ve hedef gen yapısına karşılık gelen (komplementer) kısa antisense oligonükleotidler kullanılmaktadır. Bu yöntem in vivo hibridizasyon olarak adlandırılmaktadır⁽⁷¹⁾. Ancak henüz bu alanda sadece sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Antisense oligonükleotidlerin kullanılması ile akciğer kanserinde onkojenlerin bloke edilmesini bir tedavi stratejisi olarak değerlendiren çeşitli faz I ve II çalışmaları yürütülmektedir⁽¹⁾. Oligonükleotidlerin radyonüklidlerle işaretlenmesi gen ekspresyonunun görüntülenmesinin yanında, uygulanan tedavinin in vivo olarak etkinliğinin değerlendirilmesini de sağlayabilir.

Küçük hayvanların görüntülenmesi için mikroPET ve mikroSPECT

Kanser tedavisinde kullanılmak üzere, çeşitli

mekanizmalar üzerinden etki gösteren çok sayıda yeni bileşik geliştirilmektedir. Bu bileşiklerin geliştirilme ve denenme aşamalarında yoğun olarak hayvan deneyleri yapılmaktadır. Sintigrafik yöntemlerle, araştırılan bileşiklerin işaretlenerek in vivo olarak dokularda dağılımının ve biyokinetik özelliklerinin görüntülenebiliyor olması, bu araştırmalara büyük güç ve hız kazandırmaktadır. Ancak görüntüleme amacıyla insanlar için kurgulanmış standart SPECT ve PET kameraları hayvan çalışmaları için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle birçok gelişmiş araştırma merkezinde, küçük hayvanların görüntülenmesine yönelik olarak tasarlanmış microSPECT ve mikroPET kameraları bulunmaktadır. Klinik PET sistemlerinde rezolüsyon değerleri 5-10 mm iken, birçok mikroPET sisteminin rezolüsyon değeri 2 mm'nin altındadır⁽⁷²⁾.

Sonuçlar

Akciğer kanserinin moleküler biyolojisine ilişkin elde edilen bilgiler, daha etkin moleküler tanı araçlarının ve yeni tedavi olanaklarının ortaya çıkmasını sağlamaktadır. İn vivo olarak gen ekspresyonunun incelenmesi moleküler görüntülemenin ilgi alanıdır. Nükleer tıp yöntemleriyle, radyonüklidlerle işaretlenmiş bileşikler kullanılarak kanserli hücrelerin genetik yapısı ve bu genetik yapıyla ilişkili biyokimyasal ürünler ve işlevler görüntülenebilir. Bu bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda kullanımı ile görüntülemenin gerçekleştirilebilmesi sintigrafik yöntemlerin temel avantajını oluşturmaktadır. Yüksek enerjili radyonüklidlerle işaretlenerek bu bileşikler tedavi amacıyla da kullanılabilir.

Tl-201 ve Tc-99m MİBİ, PET ile görüntüleme olanağının bulunmadığı durumlarda; benign-malign tümörlerin ayrımında, bir tümörün malignite derecesinin belirlenmesinde, tedavi sonrasında doku nekrozu ve fibrozis ile rezidüel tümörün veya lokal reküresin ayrımında SPECT görüntüleme kullanılmaktadır. Tc-99m MİBİ ile ayrıca kemoterapiye direnç mekanizmalarından birisi olan "multidrug rezistans" geninin ekspresyonunu değerlendirilebilir. Tümör görüntülenmesinde en çok kullanılan PET ajanı FDG, kanserli dokuda metabolizmanın artmış olması ve yüksek glikoliz hızına bağlı olarak artmış tutulum gösterir. FDG PET; akciğer nodüllerinin ve kitlelerinin benign-malign ayrımını gerçekleştirilmesinde, metastaz yönünden tüm vücudun değerlendirilmesinde ve tedavi sonrası izlemde kullanılmaktadır. FDG PET sonucu %40 oranında klinik evrelendirme kararında ve tedavi modalitesi tercihi için değişikliğe neden olmaktadır. Akciğer kanserinde artmış ekspresyon gösteren çeşitli proteinler, bu proteinlere karşı yüksek afinitesi olan

antikor ve peptidler için hedef oluşturmaktadır. Çeşitli antikolar ve peptidler radyonüklidlerle işaretlenerek sintigrafik görüntüleme ve yönlendirilmiş radyoterapi ajanları olarak kullanılmaktadır. İn-111-octreotide, İn-111 lantreotide ve Tc-99m depreotide, akciğer kanserlerinde artmış ekspresyon gösteren somatostatin reseptörlerine bağlanan işaretli peptidlerdir. Akciğer nodüllerinin benign-malign ayrımını gerçekleştirilmesinde ve metastaz yönünden tüm vücudun değerlendirilmesinde kullanılmalarının dışında, bu peptidler Y-90 ile işaretlenerek ileri evre akciğer kanserinde tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Anti-EGFR, anti-CEA, anti-G(D2) monoklonal antikoları da tanısal amaçlı klinik denemelerde tümörü görüntüleme başarılı olmuşlardır.

Nükleer tıp görüntüleme yöntemleriyle tümör hücrelerinin çoğalma hızını görüntülemek ve bu şekilde tümörün tedavi yanıtını erken dönemde değerlendirmek olanaklıdır. Hücresel çoğalmayı görüntüleme, işaretli bir amino asit olan metionin, bir lipid öncülü olan asetat ve bir nükleosid olan timidin PET ajanları olarak kullanılmaktadır. DNA yapısına giren ancak RNA yapısında yer almayan tek nükleosid olan timidin'in radyonüklidlerle işaretlenip görüntülenmesi, hücre çoğalmasının ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinin en spesifik yoludur.

Mevcut kanser tedavi yöntemlerinin akılcı kullanımı, uygulanacak tedavinin hedefi olan biyokimyasal süreçlerin dokuda varlığını göstermeyi ve tedavi etkinliğini erken dönemde değerlendirmeyi gerektirmektedir. Örnek olarak, sintigrafik incelemeler, anjiogenez inhibisyon tedavisinde, tedaviye başlamadan önce tümör dokusunda özel moleküler hedeflerin varlığının doğrulanmasını ve bu hedeflerin tedavi sırasında bloke olduğunun gösterilmesini sağlamaktadır. Tc-99m Annexin V görüntülenmesi ile tedavi sonrasında kanserli dokuda ortaya çıkan apoptotik süreç ve tedaviye alınan yanıt erken dönemde değerlendirilebilmektedir. Yine sintigrafik yöntemlerle; kemoterapi ve radyoterapi direncinden kısmen sorumlu olan doku hipoksisi ve doku oksijenasyonunu artırmaya yönelik girişimlerin etkinliği görüntülenebilmektedir. Akciğer kanserinde, normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümünden sorumlu olan çeşitli onkogen ve tümör baskılayıcı gen mutasyonları tanımlanmıştır. Kanserde gen terapisi yaklaşımı; bu genetik bozuklukların düzeltilmesi, apoptozis indüksiyonu veya toksik metabolitlerin oluşumuna yol açan enzimlerin tedavi amacıyla kullanımını kapsamaktadır. Hücrelere aktarımı yapılan ekzojen bir genin ekspresyonunu in vivo olarak görüntülemek, gen tedavisi çalışmaları için bir zorunluluktur. Bu amaca

yönelik olarak, herpes simpleks virüsünün timidin kinaz geni, D2 ve SSTR2 reseptörlerinin genleri gibi çeşitli “reporter” gen yapıları sintigrafik görüntüleme araçları olarak kullanılmaktadır.

Özet olarak, nükleer tıp yöntemlerinin sunduğu in vivo moleküler görüntüleme olanağı, akciğer kanserinde, preklinik uygulamalarda patofizyolojik mekanizmaların araştırılmasında ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde; klinik uygulamalarda ise dokuların tedavi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesinde, kanserli dokunun tanısında, izleminde ve tedavisinde önemli bir tanı aracıdır.

KAYNAKLAR

1. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part I. *J Clin Oncol* 2002;20:2881-2894.
2. Sharma V, Luker GD, Piwnica-Worms D. Molecular imaging of gene expression and protein function in vivo with PET and SPECT. *J Magn Reson Imaging* 2002;16:336-351.
3. Phelps ME. Inaugural article: positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:9226-9233.
4. Schaefer-Prokop C, Prokop M. New imaging techniques in the treatment guidelines for lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 35:71-83.
5. Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Onkoloji Çalışma Grubu. Talyum-201 Tümör Tarama Sintigrafisi ve Malign Hastalıkların Değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI Sintigrafisi Uygulama Kılavuzları. *Turkish J Nucl Med* 2001;10:115-132.
6. Tonami N, Hisada K. Clinical experience of tumor imaging with 201Tl-chloride. *Clin Nucl Med* 1977;2:75-81.
7. Higashi K, Nishikawa T, Seki H, ve ark. Comparison of fluorine-18-FDG PET and thallium-201 SPECT in evaluation of lung cancer. *J Nucl Med* 1998;39:9-15.
8. Tonami N, Yokoyama K, Taki J, ve ark. 201Tl SPECT in the detection of mediastinal lymph node metastases from lung cancer. *Nucl Med Commun* 1991;12:779-792.
9. Nosotti M, Santambrogio L, Gasparini M, ve ark. Role of (99m)Tc-hexakis-2-methoxy-isobutylisonitrile in the diagnosis and staging of lung cancer. *Chest* 2002;122:1361-1364.
10. Yüksel M, Cermik F, Doganay L, ve ark. 99mTc-MIBI SPET in non-small cell lung cancer in relationship with Pgp and prognosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:876-881.
11. Berger F, Gambhir SS. Recent advances in imaging endogenous or transferred gene expression utilizing radionuclide technologies in living subjects: applications to breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001;3:28-35.
12. Goldsmith SJ, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38:511-524.
13. Fischer BM, Mortensen J, Hojgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *Lancet Oncol* 2001;2:659-666.
14. Seltzer MA, Yap CS, Silverman DH, ve ark. The impact of PET on the management of lung cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2002;43:752-756.
15. McWilliams A, MacAulay C, Gazdar AF, Lam S. Innovative molecular and imaging approaches for the detection of lung cancer and its precursor lesions. *Oncogene* 2002;21:6949-6959.
16. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin Chest Med* 2002;23:83-101.
17. Bunn PA Jr, Franklin W. Epidermal growth factor receptor expression, signal pathway, and inhibitors in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002;29(5 Suppl 14):38-44.
18. Schillaci O, Danieli R, Picardi V, ve ark. Immunoscintigraphy with a technetium-99m labelled anti-epithelial growth factor receptor antibody in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3571-3574.
19. Nakamura H, Saji H, Ogata A, ve ark. Correlation between encoded protein overexpression and copy number of the HER2 gene with survival in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 2003;103:61-66.
20. Zinner RG, Kim J, Herbst RS. Non-small cell lung cancer clinical trials with trastuzumab: their foundation and preliminary results. *Lung Cancer* 2002;37:17-27.
21. Gruaz-Guyon A, Janevik-Ivanovska E, Raguin O, ve ark. Radiolabeled bivalent haptens for tumor immunodetection and radioimmunotherapy. *Q J Nucl Med* 2001;45:201-206.
22. Buccheri G, Biggi A, Ferrigno D, ve ark. Anti-CEA immunoscintigraphy and computed tomographic scanning in the preoperative evaluation of mediastinal lymph nodes in lung cancer. *Thorax* 1996;51:359-363.
23. Steinstrasser A, Oberhausen E. Anti-CEA labelling kit BW 431/26. Results of the European multicenter trial. *Nuklearmedizin* 1995;34:232-242.
24. Yoshida S, Fukumoto S, Kawaguchi H, ve ark. Ganglioside G(D2) in small cell lung cancer cell lines: enhancement of cell proliferation and mediation of apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61:4244-4252.
25. Grant SC, Kostakoglu L, Kris MG, ve ark. Targeting of small-cell lung cancer using the anti-GD2 ganglioside monoclonal antibody 3F8: a pilot trial. *Eur J Nucl Med* 1996;23:145-149.
26. Chaudhry A, Carrasquillo JA, Avis IL, ve ark. Phase I and imaging trial of a monoclonal antibody directed against gastrin-releasing peptide in patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5:3385-3393.
27. Vansant JP, Johnson DH, O'Donnell DM, ve ark. Staging lung carcinoma with a Tc-99m labeled monoclonal antibody. *Clin Nucl Med* 1992;17:431-438.
28. Virgolini I, Traub T, Novotny C, ve ark. New trends in peptide

- receptor radioligands. *Q J Nucl Med* 2001;45:153-159
29. Blankenberg FG, Strauss HW. Nuclear medicine applications in molecular imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16:352-361.
 30. Vaccarili M, Lococo A, Fabiani F, Staffilano A. Clinical diagnostic application of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy in small cell lung cancer. *Tumori* 2000;86:224-228.
 31. Traub T, Petkov V, Ofluoglu S, ve ark. ¹¹¹In-DOTA-lanreotide scintigraphy in patients with tumors of the lung. *J Nucl Med* 2001;42:1309-1315.
 32. Behr TM, Gotthardt M, Barth A, Behe M. Imaging tumors with peptide-based radioligands. *Q J Nucl Med*. 2001;45:189-200.
 33. Kwekkeboom DJ, Kho GS, Lamberts SW, ve ark. The value of octreotide scintigraphy in patients with lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1106-1113.
 34. Reisinger I, Bohuslavitzki KH, Brenner W, ve ark. Somatostatin receptor scintigraphy in small-cell lung cancer: results of a multicenter study. *J Nucl Med* 1998;39:224-227.
 35. Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, ve ark. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:913-917.
 36. Menda Y, Kahn D. Somatostatin receptor imaging of non-small cell lung cancer with ^{99m}Tc depreotide. *Semin Nucl Med* 2002;32:92-96.
 37. Blum J, Handmaker H, Lister-James J, Rinne N. A multicenter trial with a somatostatin analog (^{99m}Tc depreotide) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1232-1238.
 38. Blum JE, Handmaker H, Rinne NA. The utility of a somatostatin-type receptor binding peptide radiopharmaceutical (P829) in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 1999;115:224-232.
 39. Bohuslavitzki KH, Brenner W, Gunther M, ve ark. Somatostatin receptor scintigraphy in the staging of small cell lung cancer. *Nucl Med Commun* 1996;17:191-196.
 40. Behr TM, Jenner N, Radetzky S, ve ark. Targeting of cholecystinin-B/gastrin receptors in vivo: preclinical and initial clinical evaluation of the diagnostic and therapeutic potential of radiolabelled gastrin. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:424-430.
 41. de Jong M, Bakker WH, Bernard BF, ve ark. Preclinical and initial clinical evaluation of ¹¹¹In-labeled nonsulfated CCK8 analog: a peptide for CCK-B receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *J Nucl Med* 1999;40:2081-2087.
 42. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, ve ark. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32:148-155.
 43. Rogers BE, Zinn KR, Lin CY, ve ark. Targeted radiotherapy with [⁹⁰Y]-SMT 487 in mice bearing human non-small cell lung tumor xenografts induced to express human somatostatin receptor subtype 2 with an adenoviral vector. *Cancer*. 2002;94(Suppl 4):1298-1305.
 44. Krohn KA. Evaluation of alternative approaches for imaging cellular growth. *Q J Nucl Med* 2001;45:174-178.
 45. Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO, ve ark. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J Nucl Med* 1998;39:640-647.
 46. Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H, ve ark. Usefulness of PET with ¹¹C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. *J Nucl Med* 2000;41:283-290.
 47. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, ve ark. Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and malignant tumors of the lung. *Ann Nucl Med* 2001;15:425-431.
 48. Inoue T, Kim EE, Wong FC, ve ark. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1472-1476.
 49. Buck AK, Schirrmeyer H, Hetzel M, ve ark. 3-deoxy-3-[(¹⁸F)]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 2002;62:3331-3334.
 50. Shields AF, Mankoff DA, Link JM, ve ark. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. *J Nucl Med* 1998;39:1757-1762.
 51. Weber WA, Haubner R, Vabulien E, ve ark. Tumor angiogenesis targeting using imaging agents. *Q J Nucl Med* 2001;45:179-182.
 52. Dy GK, Adjei AA. Novel targets for lung cancer therapy: part II. *J Clin Oncol* 2002;20:3016-3028.
 53. Collingridge DR, Carroll VA, Glaser M, ve ark. The development of [(¹²⁴I)]iodinated-VG76e: a novel tracer for imaging vascular endothelial growth factor in vivo using positron emission tomography. *Cancer Res* 2002;62:5912-5919.
 54. Li S, Peck-Radosavljevic M, Koller E, ve ark. Characterization of (¹²³I)-vascular endothelial growth factor-binding sites expressed on human tumour cells: possible implication for tumour scintigraphy. *Int J Cancer* 2001;91:789-796.
 55. Jayson GC, Zweit J, Jackson A, ve ark. Molecular imaging and biological evaluation of HuMV833 anti-VEGF antibody: implications for trial design of antiangiogenic antibodies. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1484-1493.
 56. Eliceiri BP, Cheresch DA. The role of alpha v integrins during angiogenesis: insights into potential mechanisms of action and clinical development. *J Clin Invest* 1999;103:1227-1230.
 57. Cheresch DA. Structure, function and biological properties of integrin alpha v beta 3 on human melanoma cells. *Cancer Metastasis Rev* 1991;10:3-10.
 58. Brooks PC, Stromblad S, Klemke R, ve ark. Anti-integrin alpha v beta 3 blocks human breast cancer growth and angiogenesis in human skin. *J Clin Invest* 1995;96:1815-1822.
 59. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, ve ark. Noninvasive imaging of alpha(v)beta3 integrin expression using ¹⁸F-labeled

- RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography. *Cancer Res* 2001;61:1781-1785.
60. De Vincentis G, Scopinaro F, Varvarigou A, ve ark. Phase I trial of technetium [Leu13] bombesin as cancer seeking agent: possible scintigraphic guide for surgery? *Tumori* 2002;88:S28-30.
61. Belhocine T, Steinmetz N, Hustinx R, ve ark. Increased uptake of the apoptosis-imaging agent (99m)Tc recombinant human Annexin V in human tumors after one course of chemotherapy as a predictor of tumor response and patient prognosis. *Clin Cancer Res* 2002;8:2766-2774.
62. Mochizuki T, Kuge Y, Zhao S, ve ark. Detection of apoptotic tumor response in vivo after a single dose of chemotherapy with 99mTc-annexin V. *J Nucl Med* 2003;44:92-97.
63. Yang DJ, Azhdarinia A, Wu P, ve ark. In vivo and in vitro measurement of apoptosis in breast cancer cells using 99mTc-EC-annexin V. *Cancer Biother Radiopharm* 2001;16:73-83.
64. Lewis JS, Welch MJ. PET imaging of hypoxia. *Q J Nucl Med* 2001;45:183-188.
65. Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, ve ark. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:417-428.
66. Dehdashti F, Mintun MA, Lewis JS, ve ark. Evaluation of tumor hypoxia with Cu-ATSM and PET. *J Nucl Med* 2000;41:34.
67. Kawabe S, Munshi A, Zumstein LA, ve ark. Adenovirus-mediated wild-type p53 gene expression radiosensitizes non-small cell lung cancer cells but not normal lung fibroblasts. *Int J Radiat Biol.* 2001;77:185-194.
68. Rogers BE, Zinn KR, Buchsbaum DJ. Gene transfer strategies for improving radiolabeled peptide imaging and therapy. *Q J Nucl Med* 2000;44:208-223.
69. Buchsbaum DJ, Rogers BE, Khazaeli MB, ve ark. Targeting strategies for cancer radiotherapy. *Clin Cancer Res* 1999;5(Suppl 10):3048-3055.
70. Zinn KR, Buchsbaum DJ, Chaudhuri TR, ve ark. Noninvasive monitoring of gene transfer using a reporter receptor imaged with a high-affinity peptide radiolabeled with 99mTc or 188Re. *J Nucl Med* 2000;41:887-895.
71. Tavitian B. In vivo antisense imaging. *Q J Nucl Med* 2000;44:236-255.
72. Chatziannou AF. Molecular imaging of small animals with dedicated PET tomographs. *Eur J Nucl Med* 2002;29:98-114.