

## **<sup>99m</sup>Tc- MIBI در تومورهای ماسکولواسکلناتال**

دکتر احمد مهرآذین

بیمارستان خاتم الانبیا، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

### چکیده

هدف از این بررسی این است که ارزش *MIBI* در تومورهای اولیه و یا متاستاتیک ماسکولواسکلناتال که دارای علائم کلینیکی و رادیولوژیکی هستند مورد ارزیابی قرار گیرد. روش: یافته‌های سستی گرافیکی ۸۴ بیمار با یافته‌های جراحی و هیستولوژیکی مقایسه شد. برای هر بیمار اسکن سه فاز استخوان با *MDP* و اسکن استاتیک با *MIBI* به عمل آمد. اسکن‌های *MIBI* مورد آنالیز کمی و *visually* قرار گرفتند. نسبت کانت (count ratio) محل ضایعه، به ناحیه مجاور و یا طرف مقابل، با رسم *ROI*، مورد محاسبه قرار گرفت. جهت تعیین اختلاف جذب بین نواحی نرمال به بدخیم از تست *Mann-Whitney* استفاده گردید. یافته‌ها: اگر چه افزایش جذب *MDP* برای وجود بدخیمی اختصاصی نیست، اما در اسکن‌های *MIBI* اختلاف جذب قابل ملاحظه‌ای بین تومورهای بدخیم ( $Lesion / Normal = 2.25 \pm 1.03$ ) و خوش‌خیم ( $Lesion/Normal=1.22 \pm 0.43$ ) بدست آمد. حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۸۱٪ و ۸۷٪ می‌باشد. از ۵۳ توموری که خوش‌خیم بودن آنها ثابت شده بود، ۴۶ تومور افزایش جذب قابل ملاحظه‌ای از *MIBI* نشان ندادند. *Negative Predictive Value* حدود ۸۸٪ می‌باشد. در تمام ۷ توموری که شکستگی پاتولوژیک داشتند، در اسکن *MIBI* افزایش جذب قابل ملاحظه‌ای پیدا کردند. به هر حال سه بیمار دارای ضایعه بدخیم بودند که در اسکن *MIBI* قابل کشف نبود. در صورتی که در ۷ بیمار با ضایعات خوش‌خیم، در اسکن *MIBI* نتایج مثبت کاذب ایجاد شد.

نتیجه: ارزش تشخیصی مهم *MIBI* مربوط به *High Negative Predictive Value* آن می‌باشد. اگر چه *MIBI* به عنوان یک روش تشخیصی مطمئن، قدرت جایگزین شدن بیوپسی را ندارد، به نظر می‌رسد که برای ارزیابی بهتر تومورهای ماسکولواسکلناتال قبل از عمل جراحی دارای نقش باشد. وقادر به افتراق شکستگی‌های پاتولوژیک از شکستگی‌های ساده می‌باشد.

### واژه‌های کلیدی:

تومورهای ماسکولواسکلناتال، متاستاز استخوانی، سستی گرافی *MIBI*-<sup>99m</sup>Tc، شکستگی پاتولوژیک

### مقدمه

تومورهای بدخیم استخوان ۱/۲ تمام تومورهای جدید را تشکیل می‌دهند. در طی دو دهه اخیر پیشرفتهای قابل ملاحظه‌ای در درمان کمکی صورت گرفته و تکنیک‌های جراحی جدید اجازه جراحی‌های

نگه دارنده اندام را داده و با نتایج عملی خوب و کاهش تاخوشتی همراه بوده است. یک طرح درمانی خوب، نیاز به ارزیابی دقیق تومور قبل از عمل و staging آن دارد. MRI به علت اینکه در بافت نرم قدرت تفکیک بسیار عالی دازه و از قدرت

SPECT برای مشاهده بهتر در تومورهای پلوئیس و ستون فقرات استفاده شد. تمام اسکن ها با استفاده از دوربین گامای ADAC single head و باریکه ساز با منافذ موازی و قابلیت جداسازی بالا انجام شد.

### اسکن استخوان

بعد از تزریق ۲۰ میلی کوری MDP اسکن سه فاز (دینامیک، pool Blood، و تاخیری) از ناحیه ضایعه و سپس اسکن تمام بدن به عمل آمد. (۴)

### اسکن MIBI

برای هر بیمار ۱۰-۲۰ میلی کوری MIBI استفاده شد. هیچگونه عوارض جانبی مشاهده نشد. ابتدا از ناحیه ضایعه به صورت آنژیوگرافی تصویر برداری به عمل آمد. (هر تصویر ۲ ثانیه به مدت ۲ دقیقه) ۲۰ تا ۳۰ دقیقه بعد اسکن تمام بدن به عمل آمد. تصاویر spot view (هر تصویر ۱۰ دقیقه) نیز از محل پاتولوژیک گرفته شد (ماتریکس 256x256).

### آنالیز اطلاعات

تصاویر MIBI و MDP توسط دو نفر متخصص پزشکی هسته ای که هیچگونه اطلاعی از یافته‌های کلینیکی بیماران نداشتند، مورد ارزیابی قرار گرفت. از تصاویر MDP به عنوان راهنما برای لوکالیزاسیون گسترش تومور، استفاده شد. تصاویر MIBI به صورت مشاهده کیفی (visually) و کمی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای آنالیز کمی، ROI بر روی ضایعه و ناحیه نرمال مجاور و یا طرف مقابل آن نیز رسم می‌شد. نسبت شمارش نرمال / شمارش ضایعه (Lesion / Normal) را محاسبه می‌گردید (جدول ۱) و براساس شدت جذب به سه زیر گروه تقسیم می‌شد:

گروه ۱: هیچگونه جذبی نشان نداد  
گروه ۲: مختصری افزایش جذب نشان دادند (کمتر از ۱/۵)  
گروه ۳: افزایش جذب قابل ملاحظه ای نشان دادند (بیشتر از ۱/۵)

تصویربرداری Multiplanar برخوردار است، وسیله تشخیصی اصلی برای ارزیابی تومورهای ماسکولواسکتال قبل از عمل جراحی محسوب میشود، اما نمی تواند بین خوش خیم و بدخیمی افتراقی قائل شود (۳). در روش رادیونوکلید با استفاده از رادیوداروهای مخصوص، می توان اسکن تمام بدن به عمل آورد تا بتوانیم گسترش تومور را کشف کنیم و نیز به تشخیص افتراقی قبل از عمل جراحی کمک کنیم. MIBI یک کاتیون لیپوفیلک است که در پاسخ به پتانسیل های الکتریکی، در ساختمانهای سبب سلولار ذخیره میشود (۴). اصولاً از MIBI برای مطالعات پرفیوژن میوکارد استفاده می‌شود، اما اخیراً از آن به عنوان یک عامل تصویربرداری از تومورها نیز استفاده می‌شود (۵-۶). در این بررسی به نقش MIBI در تشخیص تومورهای بدخیم ماسکولواسکتال در مقابل تومورهای خوش خیم و نیز ارزش آن در تشخیص افتراقی شکستگی های پاتولوژیک (بدلیل متاستاز) در مقابل شکستگیهای ساده پرداخته شده است.

### روش و مواد

در فاصله زمانی بین مرداد ۱۳۷۷ تا مرداد ۱۳۸۰ تعداد ۹۱ بیمار (۴۷ مرد و ۴۴ زن) به طور گذشته نگر مورد بررسی قرار گرفتند. ۷ بیمار که فاقد تشخیص قطعی پاتولوژیک بودند، از مطالعه حذف شدند و ۸۴ بیمار باقیمانده (۴۳ مرد و ۴۱ زن) با محدوده سنی ۸۳-۱۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۹ بیمار دارای علائم رادیولوژیکی و بالینی تومورهای ماسکولواسکتال بودند و ۱۵ بیمار مشکوک به متاستاز استخوانی و شکستگی پاتولوژیک بودند. همه بیماران قبل از بیوپسی مورد تصویربرداری قرار گرفتند و هیچکدام از آنها قبل از تصویر برداری، تحت درمان رادیوتراپی و یا کموتراپی قرار نگرفته بودند.

برای هر بیمار ابتدا اسکن استخوان با MDP به صورت سه فاز به عمل آمد و سه تا هفت روز بعد اسکن MIBI به صورت استاتیک به عمل آمد. تصاویر

### آنالیز آماری

ارزش‌ها به صورت میانگین + انحراف معیار ارائه گردید. جهت تعیین اختلاف بین نسبت‌های بدخیم و نرمال از تست Mann-whitney استفاده گردید (p<0.05)

### یافته‌ها

ضایعات بر اساس یافته‌های هیستولوژیکی به بدخیم و خوش خیم دسته بندی شد. (جدول ۲)

۵۳ ضایعه خوش خیم و ۳۱ ضایعه بدخیم (۱۹ تومور اولیه و ۱۲ متاستاز) از تومورهای ماسکولواسکتال برآورد شد. افزایش جذب MDP و افزایش blood flow در ۷۸ بیمار از ۸۴ بیمار دیده شد. یک بیمار با کیست ساده، سه بیمار با تومور خوش خیم بافت نرم، دو بیمار با لیپوسارکوما افزایش جذب نشان ندادند. چهار بیمار با داشتن متاستاز، در اسکن استخوان چندین کانون جذب نشان دادند.

جدول ۱: توزیع Lesion / Normal در ۸۴ ضایعه ماسکولواسکتال

| Lesion type | Group 1,<br>L / N = 1 | Group 2,<br>L / N < 1.5 | Group 3,<br>L / N > 1.5 |
|-------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Benign      | 34                    | 12                      | 7                       |
| Malignant   | 3                     | 3                       | 25                      |

متوسط نسبت شمارش نرمال / ضایعه در تومورهای خوش خیم  $1/43 \pm 1/22$   
و متوسط نسبت شمارش نرمال / ضایعه در تومورهای بدخیم  $1/03 \pm 2/25$   
L = Lesion N = Normal P < 0.001

جدول ۲: نوع ضایعه ماسکولواسکتال

| خوش خیم              |       | بدخیم                          |       |
|----------------------|-------|--------------------------------|-------|
| نوع تومور            | تعداد | نوع تومور                      | تعداد |
|                      |       | Primary tumors                 | 19    |
| Nonossifying fibroma | 7     | Osteogenic sarcoma             | 5     |
| Osteioid osteoma     | 5     | Ewing sarcoma                  | 1     |
| Ossifying fibroma    | 7     | Malignant fibrous histiocytoma | 5     |
| Lipoma               | 3     | Liposarcoma                    | 1     |
| Enchondroma          | 14    | Malignant schwannoma           | 1     |
| Giant cell tumor     | 2     | Non-Hodgkin's lymphoma Others  | 5     |
| Fibrous dysplasia    | 2     |                                |       |
| Myositis ossificans  | 2     |                                |       |
| Fracture             | 3     | Metastatic lesion              | 12    |
| Others               | 8     |                                |       |
| Total                | 53    | Total                          | 31    |

این بررسی شامل ۸۴ بیمار (۴۳ مرد و ۴۱ زن) بوده است.

### اسکن MIBI در ضایعات خوش خیم:

از ۵۳ بیماری که دارای تومور شناخته شده خوش خیم بودند، ۴۶ بیمار جذب قابل ملاحظه‌ای از MIBI نشان ندادند. در بین اینها ۳۴ نفر جذب پاتولوژیک نداشتند و ۱۲ نفر مختصری افزایش جذب داشتند (جدول ۱).

متوسط جذب نرمال / ضایعه ( Lesion / Normal ) در تمام گروه خوش خیم عدد  $1.43 \pm$  به دست آمد. در بین هفت ضایعه خوش خیم که جواب مثبت کاذب داده بودند، دو تومور Giant cell tumor عود کننده، دو مورد میوزیت اسی فیکان، دو مورد Non ossifying fibroma و یک مورد استنئید استئوما بود.

### اسکن MIBI در تومورهای بدخیم:

از ۳۱ تومور که بدخیمی آنها ثابت شده بود، ۲۵ بیمار جذب بسیار شدیدی را نشان دادند و سه مورد مختصری افزایش جذب نشان دادند. تمام آنهايي که حقیقتاً مثبت شده بودند، Blood flow آنها نیز افزایش جذب نشان داد. سه تومور بدخیم هیچگونه جذبی نشان ندادند (جدول ۳ و ۱) که اینها شامل یک تومور شوانوماي بدخیم بافت نرم، یک لیپوسارکوما و یک متاستاز SCC poorly differentiated بود. از ۶ توموری که جذب قابل ملاحظه‌ای نداشتند، ۴ تای آنها از نظر هیستولوژی poorly differentiated بودند.

متوسط نسبت Lesion/Normal در تومورهای بدخیم  $2.25 \pm 1.03$  به دست آمد. از ۱۵ تومور بدخیم اولیه نان ماسکولواسکتال که دارای متاستاز بودند، ۱۲ کانون متاستاز آنها با MIBI کشف شد. در دیگر بیماران که تصور می‌شد متاستاز هستند، در اسکن MIBI نکته غیر طبیعی دیده نشد و شکستگی‌های ساده در آنها پیدا شد.

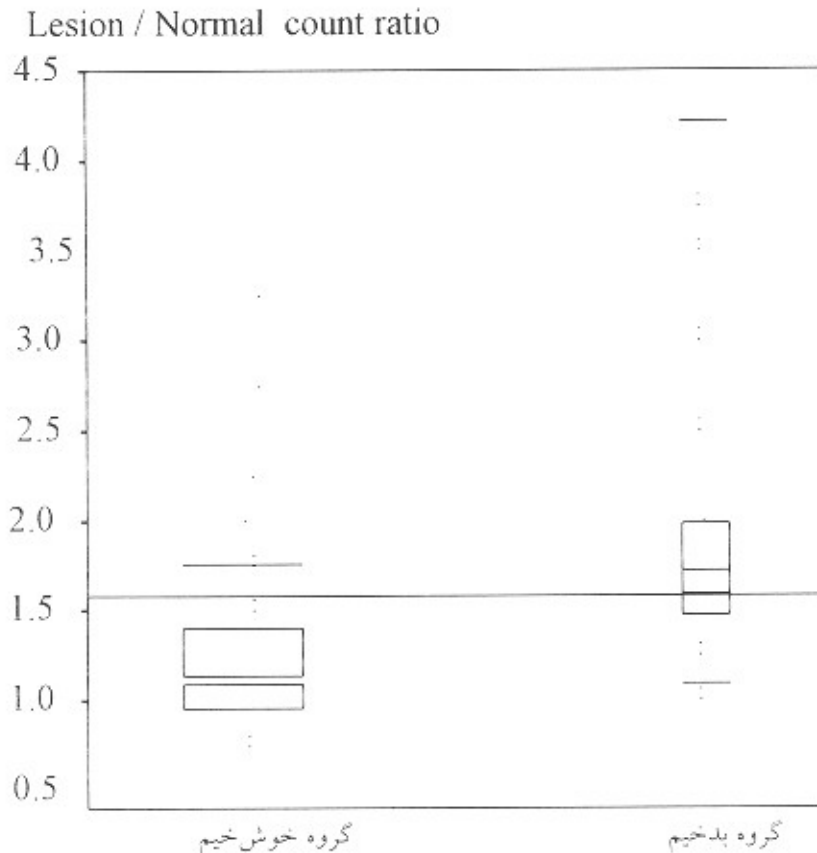
سه بیمار بیشتر از یک کانون افزایش جذب داشتند، اما تمام متاستازهایی که توسط MIBI کشف شدند از MDP جذب کمتری داشتند. از ۱۲ متاستاز استخوانی، ۱۰ متاستاز افزایش جذب قابل توجهی نشان دادند و دو تومور، مختصری افزایش جذب نشان دادند. تمام هفت توموری که شکستگی پاتولوژیک آنها ثابت شده بود افزایش جذب قابل ملاحظه‌ای پیدا کردند.

یک اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین نسبت Lesion / Normal مربوط به ضایعات خوش خیم و نسبت Lesion/Normal مربوط ضایعات بدخیم بدست آمد. ( $p < 0.001$ )

متوسط جذب این دو گروه  $1.59 \pm 0.85$  بود که اطلاعات این دو گروه در شکل (۱) به طور خلاصه رسم شده است. این شکل نشان می‌دهد که بیشترین نسبت جذب برای تومورهای بدخیم بیشتر از حد متوسط می‌باشد. در صورتی که بیشترین نسبت جذب برای تومورهای خوش خیم کمتر از حد متوسط می‌باشد.

جدول ۳: یافته‌های ۸۴ بیمار در اسکن MIBI

| Results                             | No. of Patients |
|-------------------------------------|-----------------|
| True- positive for malignants Tumor | 25              |
| True- negative for malignants tumor | 46              |
| False-positive                      | 7               |
| False- negative                     | 6               |
| Total                               | 84              |



شکل ۱: مقایسه نسبت جذب در تومورهای خوش خیم و بد خیم

برای تشخیص ضروری است ، اما ممکن است در آن اشتباهی رخ دهد و یا عوارض داشته باشد. در نتیجه لوکالیزه کردن تومور قبل از بیوپسی ، تشخیص دقیق و Staging کمک کننده است. رادیو گرافی ساده یک مدالینه اصلی برای تشخیص تومورهای استخوانی است اما در کشف تخریب زود رس استخوان و گسترش تومور به بافت نرم محدودیت دارد. تصاویر CT و MRI دارای ویژگیهای بسیار عالی از نظر مرفولوژی هستند و نقش اصلی را در تشخیص دارند. به هر حال در مطالعات زیادی که با استفاده از روشهای رادیونوکلید انجام گرفته ، نشان دادند که این روش برای تشخیص قبل از عمل جراحی برای تومورهای ماسکولواسکلئال دارای مزایایی بر CT و MRI است و یک وسیله مقرون به صرفه است ( cost effective ) ، عارضه ندارد و دارای توان تصویربرداری فانکشنال از تمام

متوسط جذب هر دو گروه  $1/59 \pm 0/85$  می باشد . بیشترین نسبتهای تومورهای بدخیم از نسبت متوسط بیشتر می باشد ، در صورتی که بیشترین نسبت تومورهای خوش خیم از متوسط کمتر می باشد . تومورهای بدخیم که افزایش جذب قابل ملاحظه MIBI داشتند به عنوان مثبت حقیقی در نظر گرفته می شدند. حساسیت و ویژگی به ترتیب  $81\%$  و  $87\%$  بود. Negative Predictive Value  $78\%$  ( شامل منفی کاذب و منفی حقیقی )، و Positive Predictive Value  $78\%$  بود.

### بحث

در طی دهه گذشته ، علاقه متخصصین ارتوپدی در باره مدالینه‌های جدید درمانی تومورهای ماسکولواسکلئال افزایش یافته است. اگر چه بیوپسی

مرتبط می‌باشد. (۶)

تشخیص بین شکستگی ساده استخوان و شکستگی پاتولوژیک مهم است در چنین شرایطی MRI همیشه نمی‌تواند پاسخگو باشد. در هفت بیماری که دارای متاستاز استخوانی در محل شکستگی پاتولوژیک بودند، اسکن MIBI آنها نیز واقعا مثبت شده بود و از طرفی سه بیمار دیگر که دارای شکستگی ساده بودند، نتایج اسکن MIBI آنها واقعا منفی شده بود، لذا این اسکن اجازه می‌دهد که بین این دو نوع تومور افتراق قابل شویم.

تمام ضایعات متاستاتیک استخوانی که در اسکن MDP قابل رویت هستند، ممکن است در اسکن MIBI قابل رویت نباشند، بویژه اینکه اگر این ضایعات در ناحیه تحتانی قفسه صدری و یا در ناحیه لگن باشند. از ۵۳ ضایعه خوش خیم ماسکلواسکتال، ۷ بیمار پاسخ مثبت کاذب دادند. ۲ بیمار با میوزیت اسی فیکان، افزایش Blood flow و افزایش جذب MIBI در محل ضایعه نشان دادند. آقای Adalat و گروه Taki نشان دادند که اکثر ضایعات خوش خیم افزایش جذب MIBI دارند. هیچ ارتباطی بین نتایج هیستوپاتولوژیکی و میزان تغلیظ رادیو دارو در این بررسی دیده نشد. به هر حال هفت توموری که افزایش جذب MIBI داشتند، افزایش واسکولاریزاسیون نیز داشتند.

### نتیجه

مزیت اصلی MIBI در اقدامات تشخیصی این است که دارای نقش High Negative Predictive Value می‌باشد. Overlap شدن بین تومورهای خوش خیم و بدخیم، امکان استفاده MIBI را به عنوان تنها وسیله تشخیصی منحصر به فرد کاهش می‌دهد. به هر حال این روش به عنوان یک مدالیته اضافی برای افتراق بین شکستگی‌های ساده و پاتولوژیک مفید است. همچنین به نظر می‌رسد که اسکن MIBI در ارزیابی و Staging تومورهای ماسکلواسکتال قبل از عمل جراحی نقش مفیدی داشته باشد.

بدن می‌باشد. تصاویر MDP خیلی حساس است اما کمتر اختصاصی است و دقیقا نمی‌تواند بدخیمی و خوش خیمی را از هم افتراق دهد.

FDG PET اگر چه پر هزینه است و قابل دسترس در تمام انستیتوها نیست، اما به نظر می‌رسد که برای تصویربرداری از تومور ارجح باشد. اخیرا مطالعات متعددی در مورد ارزش MIBI در ارزیابی و فالوآپ کردن سارکوماهای استخوان صورت گرفته است. نظیر TL<sup>201</sup> جذب MIBI نیز به viability و وضعیت متابولیکی تومور بستگی دارد. به هر حال MIBI بر نالیوم ارجحیت دارد، چون با تکنزیوم باند می‌شود و خواص فیزیکی بهتری دارد و ضمن نشان دادن Blood pool، رزولوشن بهتری دارد و اجازه می‌دهد که دوز بیشتری مصرف شود.

در این بررسی بیشتر تومورهای بدخیم نشان دادند که به مقدار قابل ملاحظه ای MIBI را برداشت می‌کنند، که متوسط نسبت شمارش Lesion / Normal عدد  $2.25 \pm 1.0$  بدست آمد این رقم خیلی بیشتر از متوسط نسبت شمارش تومورهای خوش خیم یعنی  $1.43 \pm 1.22$  می‌باشد ( $p < 0.001$ ). این نتایج با آنچه که توسط گروه Taki بدست آمده مقایسه شد و نشان داد که بین تومورهای بدخیم و خوش خیم افتراق بهتری ایجاد می‌کند. در گروه ما accuracy و specificity به ترتیب ۷۸٪ و ۸۷٪ بود. به هر حال در سه بیمار با ضایعات بدخیم هیچگونه جذبی در MIBI دیده نشد و در سه ضایعه بدخیم دیگر فقط مختصری افزایش جذب مشاهده شد. از این ۶ ضایعه که جذب MIBI به مقدار قابل ملاحظه ای نداشتند، ۴ تا به عنوان poorly differentiated، یکی به عنوان شواتومای بدخیم و دیگری به عنوان لیوسارکوما تشخیص داده شدند.

سطوح مختلف تغلیظ MIBI در ضایعات بدخیم می‌تواند براساس میزان heterogeneity and variable differentiation of tumor tissue تعیین شود ما معتقدیم که بعضی از جذب‌های کم MIBI در این تومورها به دلیل بروز مقدار زیاد p-glycoprotein

### منابع

- 1) Malawer MM, link Mp donaldson SS. Sarcoma of bone in De Vita VT Jr, Hellman S, rosenberg SA eds. cancer: principles and practice of oncology 5<sup>th</sup> Ed philidilphia PA Lippincott – Raven 1997 : 1731- 1852.
- 2) Vanel D Koenreaad L, Vrstrate, et al. primary tumors of the musculoskeletal system. Radial Clin North Am. 1997; 35:213-237
- 3) Panick DM, Gatsonis C, Rosental DI et al. CT and MRI imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasm: Report of the Radiology diagnostic oncology group. Radiology 1997; 202:237-246.
- 4) Aktolun C, Bayhan H, M Clinical experience with Tc99m-MIBI imaging in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201. Clin Nucl Med. 1992;17;171-176
- 5) Alosa o, Martinez M, Lago G et al. Scintigraphic detection of cutaneous malignant melanoma with Tc- 99m MBI. Clin Nucl Med. 1996;21: 557-559
- 6) Taki J, sumiya H, Asada N, et al Assessment of p-glycoprotein in patients with malignant bone and soft- tissue tumors using Tc99m-MIBI scintigraphy. J Nucl Med. 1998;39:1179-1184.
- 7) Adalet I, ozger H, Cantes S. comparison of Tc99m-MIBI and Tl-201 uptake in musculoskeletal lesions. Clin Nucl. Med. 1996;21:118-121
- 8) Garcia Jr, Kim EE, Franklin CL, et al. comparison of fluorine- 18-FDG PET and Tc99m- MIBI SPECT in evaluation of musculoskeletal sarcomas. J Nucl Med 1996;37:1476-1479.
- 9) Abdel - Dayem HM. The role of Nuclear medicine in primary bone tumors. Eur J Radiat. 1998;27:123-131.