

مطالعه یکصد مورد اسکن رادیوایزوتوپ استخوان باتکنسیوم MDP 99m از نظر متاستازهای استخوانی

دکتر اسماعیل قره پایاق: استادیار پزشکی هسته ای دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: gharepapaghe@tbzmed.ac.ir

دریافت: ۸۲/۱۱/۱، بازنگری نهایی: ۸۳/۱۰/۸، پذیرش: ۸۳/۱۰/۹

چکیده

زمینه و اهداف: اسکن استخوان در ارزیابی عملی تومورهایی که متاستاز استخوانی و یا منشأ استخوانی دارند نقش اساسی دارد و لذا استفاده از این روش میتواند نقش مهمی در شناخت مناطق مبتلا و درمان اساسی داشته باشد.

روش بررسی: در این بررسی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان های مشخص ارجاعی بعد از تزریق تکنسیوم MDP 99m و انجام اسکن از تمام بدن در نماهای قدامی و خلفی توسط دوربین گاما مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: مطالعه اسکن ها ارتباط معنی داری را بین وجود علائم بالینی و وجود یا فقدان متاستاز استخوانی نشان داد (۰/۰۵ > P) اغلب ضایعات متاستاتیک متعدد بودند و در بیش از ۶۶ درصد موارد اسکلت محوری (ستون فقرات) درگیر بود. همچنین شیوع متاستازهای استخوانی در بیشتر سرطان های شایع بررسی شده از قبیل ریه، پستان و پروستات با سایر آمارهای بین المللی مطابقت نسبی داشت.

نتیجه گیری: انجام اسکن از تمام بدن علاوه بر تکلیف درمانی بیمار از اقدامات اضافی دیگر که منجر به وخیم تر شدن بیماری می شود جلوگیری می کند. در حال حاضر اسکن باروش تکنسیوم MDP 99m باصرفه ترین، بهترین و حساس ترین روش در شناخت مناطق مبتلا به متاستاز استخوانی است.

کلید واژه ها: اسکن رادیوایزوتوپ استخوان، متاستاز استخوانی، تکنسیوم MDP 99m

مقدمه

گیرد (۲). طرح اسکن استخوان نسبت به سن بسیار متفاوت است. در کودکان به علت نواحی رشد موجود در مناطق اپی فیزی تجمع شدید رادیو دارو مشاهده می شود و سه منطقه هدف که به عنوان گرمترین مراکز از نظر شدت جذب همیشه مد نظرند عبارتند از دیستال فمور، پروگزیمال تیبیا و پروگزیمال هومروس (۱).

آنچه اهمیت دارد این است که در سنین کودکی و محل های شیوع استئوسارکوم جذب رادیو دارو نسبتا بالا است و باید از شرایط طبیعی افتراق داده شود. در افراد بزرگسال میزان جذب اپی فیز با استخوانهای مناطق اطراف تقریبا یکی میشود، بنابراین کیفیت اسکن بر حسب سن افراد متفاوت خواهد بود (۲).

اسکلت بدن انسان از دو قسمت کلی اسکلت محوری^۱ شامل جمجمه، قفسه سینه و ستون فقرات و اسکلت ضمیمه ای^۲ شامل اندام های فوقانی و تحتانی و لگن تشکیل شده که از نظر احتمال گرفتاری

امروزه رادیو داروی تکنسیوم MDP 99m به علت یک سری ویژگی های خاص به عنوان یک روش مطلوب سستی گرافی مورد استفاده قرار می گیرد که عبارتند از:

- انرژی فوتون اصلی بین ۵۰۰-۱۰۰ کیلو الکترون ولت
- نیمه عمر طولانی تر از زمان لازم برای آماده سازی ماده تزریقی
- نیمه عمر موثر طولانی تر از مدت آزمایش
- واکنش و شکل شیمیایی مناسب
- سمی نبودن
- پایداری و یا پایداری نسبی محصولات نهایی
- کمترین مقدار تابش ذره ای (۱)

رادیو داروی تکنسیوم MDP 99m با استفاده از اضافه نمودن تکنسیوم پرتکتات به داخل کیت MDP و سپس احیا تکنسیوم توسط یون قلع (Sn⁺⁺) و پایین آمدن ظرفیت آن از ۷ به ۴ یا ۳ ترکیب آن با چلات متیلن دی فسفونات که جذب استخوانی دارد، صورت می

یافته ها

۶۰ درصد مراجعین را افراد مذکر و ۴۰ درصد را افراد مؤنث با کانسر های مختلف تشکیل میدادند که تعداد و درصد متاستاز در قسمت های مختلف بدن در جدول ۱ نشان داده شده است.

سایر موارد مورد مطالعه شامل سرطان های بیضه، پنیس، استئوئید استئوما، تومورژیان سل، کولون، معده، نورویلاستوم و مولتیپل میلوم بود که هر کدام یک مورد بوده و از نظر میزان و منطقه مورد متاستاز متنوع بودند.

علایم بالینی بیماران شامل درد، حساسیت موضعی استخوان و شکستگی پاتولوژیک (۴) با اسکن انجام شده مورد مقایسه قرار گرفت. هر چند بین وجود یا عدم وجود علایم بالینی و اسکن استخوان بیماران ارتباط نسبی وجود داشت ولی همانطور که در جدول ۲ مشاهده می شود ارتباط معنی داری بین علایم بیماری و نتیجه اسکن مشاهده نشد ($p=0.21$).

در جدول ۳ مناطق متاستاتیک در کل اسکن های مثبت ذکر شده است. همان طور که مشخص شده ستون فقرات شایعترین منطقه بوده و سپس دنده ها و اندامهای فوقانی از بیشترین موارد متاستاز به شمار می روند.

نتایج یافته های این بررسی نشان میدهد که تعدد گرفتاری اعضای بدن با توجه به نوع بدخیمی متفاوت است به طوریکه در برخی بدخیمی ها مانند سارکوم استئوژنیک ممکن است هیچگونه گرفتاری استخوانی در سایر اعضا مشاهده نشود و در مواردی مانند سرطان مثانه و نازوفارنکس فقط یک عضو آلوده شود در حالی که در برخی از بدخیمی ها مانند سرطان پستان، ریه و پروستات ممکن است اعضای بیشتری از بدن گرفتار شود. همان طور که در جدول ۳ مشاهده میشود ناحیه ستون فقرات با بیش از ۶۶ درصد بیشترین گرفتاری و ناحیه استرنوم با ۴ درصد کمترین متاستاز را بخود اختصاص داده اند.

متاستاتیک طرح متفاوتی دارند به طوری که عموماً اسکلر محوری تمایل بیشتری به ابتلا متاستاتیک نشان می دهد (۳).

جذب استخوانی این رادیودارو سریع بوده و در عرض ۶-۲ ساعت بعد از تزریق در بافت مورد هدف قابل ردیابی است. ترکیبات این رادیودارو کلیرانس خونی سریعی داشته و بعد از ۲۴ ساعت حدود ۶۰ درصد آن توسط کلیه دفع میشود. انتخاب زمان تصویر برداری از لحاظ بالینی بستگی به نسبت تخریب ماده نشاندار و میزان اکتیویته بافت هدف به زمینه دارد (۲).

با توجه به اینکه متاستازهای استخوانی شایعترین نوپلاسم درگیر کننده دستگاه اسکلتی بدن هستند، در این بررسی سعی شده متاستازهای استخوانی در مبتلایان به سرطان با تزریق تکنسیوم 99mMDP و انجام اسکن توسط دوربین گاما مطالعه شوند و با علایم بالینی مورد مقایسه قرار گیرند.

مواد و روش ها

تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان های مختلف تأیید شده از طرف متخصصین مربوطه (متعاقب عمل جراحی یا انجام بیوپسی) که جهت ارزیابی دستگاه اسکلتی از نظر وجود یا فقدان متاستازهای استخوانی، از مهر ماه ۱۳۸۱ تا شهریور ۱۳۸۲ به بخش طب هسته ای بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز معرفی شده بودند توسط سستی گرافی استخوان با دستگاه دوربین گاما مدل فیلیس مورد مطالعه قرار گرفتند.

ابتدا به تمام بیماران ۱۵ الی ۲۰ میلی کوری 99mTc-MDP تزریق و ۲ ساعت بعد اسکن استخوان تمام بدن در نماهای قدامی و خلفی و در صورت لزوم با نماهای اضافی توسط دوربین گاما انجام گردید.

در این بررسی نوع سرطان اولیه، علایم بالینی متاستازهای استخوانی، شیوع جنسی بیماران و مناطق متاستاتیک استخوانی مورد مطالعه و مقایسه قرار گرفتند.

جدول ۱: مبتلایان به سرطان بر حسب تعداد و درصد مناطق متاستاز

نوع سرطان	تعداد	درصد متاستاز	درصد مناطق متاستاز			
			مجموعه	فقرات	لگن	دنده ها
پستان	۳۸	۵۵	۱۴	۷۱	۹/۵	۲۸/۵
ریه	۸	۴۳	۷	۳۵/۷	۷	۱۴
مری	۸	۲۵	۰	۱۰۰	۵۰	۵۰
سارکوم						
	۷	۲۸/۵	۵۰	۰	۵۰	۵۰
تیروئید	۴	۷۵	۶۶	۱۰۰	۰	۱۰۰
پروستات	۴	۵۰	۱۰۰	۱۰۰	۵۰	۱۰۰
سارکوم						
استئوژنیک	۴	۰	۰	۰	۰	۰
نازوفارنکس	۲	۵۰	۰	۰	۱۰۰	۰
کنروسارکوم	۲	۵۰	۰	۰	۱۰۰	۱۰۰
مثانه	۲	۵۰	۰	۰	۰	۱۰۰

ریه، پستان، مری و پروستات توصیه می شود. علاوه بر موارد فوق الذکر اسکن استخوان می تواند در افتراق ضایعات بدخیم از نوع خوش خیم و پی گیری بعد از درمان بدخیمی ها مفید باشد.

حساسیت بسیار زیاد اسکن استخوان در کشف بیماری های متاستاتیک و تعیین وسعت آنها ارزش این روش را دو چندان کرده است زیرا نئوپلاسم های غیر استخوانی با مکانیسم هایی نظیر گسترش مستقیم جریان خون، جریان خون رتروگرا، و نیز از طریق عروق لنفاتیک به سهولت میتوانند به اسکلت دسترسی پیدا کنند. بنابراین علت شیوع ضایعات متاستاتیک در مناطق دارای مغز قرمز استخوان بیشتر قابل توجه است. حساسیت این روش از رادیوگرافی خیلی بیشتر و در حدود ۹۵ درصد است (۵).

یکی دیگر از مزایای مهم کاربردی این روش ارزیابی کالسیفیکاسیون متاستاتیک در برخی از بیماریها مانند بیماریهای کلیوی و هیپر پاراتیرویدی ثانویه است زیرا رسوب کلسیم در مناطق مختلف مثل عروق خونی، بافت های نرم، کلیه ها و نظایر آنها بخوبی قابل مطالعه است (۶). چون هدف این مطالعه بررسی اسکن استخوان در بدخیمی های متاستاز دهنده بود لذا از مطالعه موارد فوق خوداری شد. با توجه به موارد فوق الذکر متاستاز استخوانی در اغلب بدخیمیها بخصوص در بیماران مبتلا به عود سرطان پستان مشاهده می شود ولی موارد نادر منفی کاذب اسکن استخوان نیز در بین این بیماران گزارش شده است (در کارسینوم لوبولی پستان که می تواند ناشی از پایین بودن میزان متابولیسم لازم جهت مشاهده متاستاز و نیز کاهش جریان خون باشد) (۷).

Alihadi و همکاران مواردی از اسکن استخوان را که به ظاهر متاستاتیک ولی از نظر اسپوندیلوآرتريت مشکوک بودند گزارش نموده اند که بعد از درمان با داروهای تعدیل دهنده ایمنی مانند Infiximab پاسخ درمانی مشاهده شده است (۸).

شایعترین علت منجر به مرگ در مردان سرطان ریه است که تا ۴۰ درصد متاستاز استخوانی مشاهده می شود. شیوع آن در بین زنان نیز رو به افزایش است، به نحوی که در ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد متاستاز های استخوانی مشاهده می شود.

ارزش این روش به مرحله بیماری و وجود علائم بستگی دارد، به طوری که در مراحل اول و دوم کارسینوم برونکوژنیک چنانچه بیمار بدون علامت باشد اسکن استخوان فقط تا ۴۰ درصد مثبت است و در مرحله سوم بیش از ۴۰ درصد موارد گزارش شده است. اسکن استخوانی مثبت با در صد بالا دلیل پیش آگهی بد برای بیماران است، به طوریکه بیش از ۸۵ درصد این بیماران در عرض شش ماه فوت می کنند (۹).

در موارد زیر تصویر برداری اسکلتی بطور روتین توصیه می شود:

- بیمار علائم و نشانه ها یا شواهد بیوشیمیایی از متاستاز دارد.

- سرطان ریه از نوع oat cell باشد.

- بیمار بدون علامت بوده ولی ضایعه اولیه وسیع یا شواهد رادیولوژیکی بیماری پیشرفته وجود داشته باشد (۳).

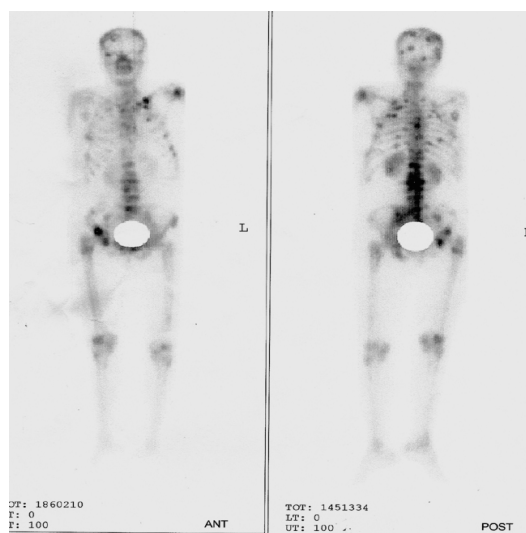
جدول ۲: مقایسه همخوانی علائم بالینی و وجود متاستاز در اسکن استخوان ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان

علائم بالینی	متاستاز مثبت	متاستاز منفی	جمع
مثبت	۳۶	۳۳	۶۹
منفی	۱۲	۱۹	۳۱
جمع	۴۸	۵۲	۱۰۰

جدول ۳: مقایسه مناطق مختلف گرفتاری استخوانی از نظر تعداد و درصد در ۴۸ بیمار بالاسکن استخوانی مثبت مبتلا به سرطان

ناحیه متاستاز	تعداد مناطق گرفتار	درصد مناطق گرفتار
ستون فقرات	۳۲	۶۶/۶
دنده ها	۱۹	۳۹/۵
اندام فوقانی	۱۲	۲۵
جمعیه	۱۱	۲۲/۵
لگن	۹	۱۸/۷
متاستاز منتشر	۳	۶/۲۵
استروم	۲	۴

مطالعه هر یک از سرطان ها از نظر میزان در صد متاستاز نشان داد که سرطان تیروئید و پستان به ترتیب با ۷۵ و ۵۵ درصد و سارکوم استئوژنیک با صفر درصد، بیشترین و کمترین درصد گرفتاری استخوان را نشان می دهند. مناطق متاستازهای استخوانی در اسکن استخوان به صورت کانون هایی با افزایش جذب بالا (استئوبلاستیک) عمدتاً در نواحی اسکلت محوری مشاهده می شود که نمونه ای از آن در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱: متاستاز های متعدد استخوانی با درگیری وسیع در بیمار مبتلا به سرطان پروستات

بحث و نتیجه گیری

امروزه برای ارزیابی اولیه بیماران مبتلا به سرطان های مختلف و متاستاز های احتمالی تصویر برداری از کل اعضای بدن که تصویر برداری اسکلتی را نیز در بر می گیرد استفاده میشود. استفاده از این روش پرارزش در بسیاری از بدخیمی ها مخصوصاً سرطان های

اسکن های سریال پی گیری تا ۱۲ ماه منفی باشد بقای عمر ۱۰ ساله تا ۸۸ درصد گزارش شده ولی در بیمارانی که اسکن استخوان آنان مثبت باشد بقای عمر ۱۰ ساله، حداکثر تا ۴۱ درصد گزارش شده است (۱۰).

ارزیابی تومور مارکر همزمان با اسکن استخوان در سرطان پروستات مفید است بطوری که در اغلب موارد در بیماران با PSA بالای ۱۵ واحد بین المللی اسکن استخوان مثبت می شود و در بیماران با PSA کمتر از ۱۵ واحد بین المللی اسکن استخوان منفی است (۱۱).

در این بررسی که ۴ مورد سرطان پروستات مورد مطالعه قرار گرفت ۵۰ درصد آنها دارای اسکن استخوانی مثبت بودند که بیشتر در مناطق ستون فقرات، جمجمه و دنده ها دارای متاستاز بودند و PSA آنها بیش از ۱۵ واحد بین المللی بود. همچنین وجود ارتباط مستقیم بین علائم بالینی مثبت و اسکن های مثبت در بررسی بیماران مشخص گردید. نتایج حاصل از این بررسی در مورد مناطق متاستاتیک چشمگیرتر بود چرا که این نتایج تا حدود زیادی با نتایج تحقیقات بین المللی مطابقت داشت و بیشترین مناطق مورد متاستاز اسکن های محوری بودند.

پیشنهاد

پیشنهادی می شود موارد لزوم انجام اسکن استخوان و قابلیت های های بالقوه آن به خصوص در مورد متاستاز های استخوانی بطور جدی در محافل پزشکی مطرح شود و استفاده از این تکنیک پر ارزش و حساس مد نظر قرار گیرد. لازم به ذکر است که تشخیص سریع متاستاز استخوانی و تعیین صحیح مرحله بندی بیماری در مورد سرطان های متاستاز دهنده به استخوان از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است. همچنین انجام اسکن استخوان فقط در بیماران علامتدار (درد، حساسیت موضعی و...) چندان منطقی به نظر نمی رسد. البته این بررسی بر روی ۱۰۰ بیمار انجام شده است که برای کسب نتایج دقیق تر می توان مطالعه را بر روی موارد بیشتری ادامه داد.

تقدیر و تشکر

از زحمات بیدریغ آقای دکتر صادق ابراهیم پور مقدس که در امر تحقیق و تدوین این مقاله از تجارب علمی ایشان بهره مند شدم و آقای مهندس کوشاور که در انجام محاسبات آماری بنده را یاری نمودند، و همچنین کارکنان محترم بخش طب هسته ای بیمارستان امام خمینی (ره) تبریز که همکاری شایسته ای در جهت انجام اسکن های استخوان داشته اند صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

الگوی متاستازهای استخوانی در این بدخیمی معمولاً "هماتوزن بوده و برخلاف سایر سرطان ها علاوه بر متاستازهای وریدی متاستازهای شریانی نیز مشاهده می شود. در نتیجه این بدخیمی می تواند استخوان های کوچک دست و پا را نیز درگیر کند. استئو آرتروپاتی هیپرتروفیک و درگیر شدن قفسه سینه به خصوص دنده های فوقانی نیز دیده می شود (۱۰).

در این بررسی ۱۴ مورد سرطان ریه مورد ارزیابی قرار گرفت که در ۶۴ درصد موارد علائم بالینی وجود داشت و در اسکن استخوانها در ۴۳ درصد متاستاز مشاهده شد. بیشترین میزان متاستاز در ستون فقرات (۳۵٪ درصد) و دنده ها (۱۴ درصد) مشاهده شد که این یافته ها تا حدی با موارد فوق الذکر مطابقت دارد.

با توجه به بالا بودن درصد اسکن استخوان مثبت در این بدخیمی و میزان بالای موارد مثبت در اتوپسی های استخوانی (بیش از ۵۰ درصد) لزوم تصویربرداری از کل اعضای بدن که تصویر برداری اسکلتی را نیز در برمی گیرد، مشخص می شود.

در سرطان پستان که شایع ترین سرطان در زنان است غالباً (تا ۸۵ درصد) متاستاز استخوانی مشاهده می شود. منشأ حدود ۵۰ درصد از تومورهای متاستاتیک از سرطان پستان است (۴) و اسکن مثبت بیماران در مرحله اول ۷ درصد، در مرحله دوم ۲۵ درصد و در مرحله سوم ۵۸ درصد موارد گزارش شده است. شایعترین شکل تهاجم به صورت موضعی به استخوان مجاور، گره های لنفاوی ناحیه درگیر به خصوص زنجیره لنفاوی پستانی داخلی است که در دنده ها یا استرنوم متمرکز می شود (۱۰).

در بررسی اخیر از ۳۸ مورد سرطان پستان با اسکن استخوانی ۵۵ درصد دارای متاستاز و علائم بالینی بودند که بیشترین متاستاز در ناحیه فقرات (۷۱ درصد) و اندام فوقانی بخصوص دنده ها بود و تنها در یک مورد متاستاز در اندام تحتانی مشاهده شد. به طور کلی اسکن استخوان در موارد زیر به بیماران مبتلا به کانسر پستان پیشنهاد می شود:

- تمام بیماران با کانسر پیشرفته
- بیمارانی که علامتدار هستند
- بیمارانی که کاندید عمل جراحی و شیمی درمانی هستند
- بیمارانی که بدخیمی دیگری نیز داشته باشند
- پیگیری بیماران درمان شده (۱)

تعدادی از بیماران با اسکن قبلی طبیعی ممکن است در نهایت دارای اسکن مثبت (متاستاز استخوانی) شوند. بنابراین ارزش اسکن استخوان پی گیری در این بیماران مشخص می شود. یکی از موارد مهم کاربرد اسکن استخوان در بررسی سرطان پروستات است که عملاً بیش از سایر سرطان ها مورد استفاده قرار میگیرد و نتایج اسکن با توجه به مراحل بیماری متفاوت است، بطوری که در مرحله اول بیماری ۵ درصد، در مرحله دوم ۱۰ درصد و در مرحله سوم بیماری بیش از ۲۰ درصد اسکن مثبت مشاهده می شود. از طرفی اگر

References

1. Thrall J, Ziessman H. *Nuclear Medicine, The Requisites*. 1st ed. Mosby, 1995; 93-115
2. Wilson, M. *Textbook of nuclear medicine*. 1st ed. Philadelphia. New York, Lippincott-Raven, 1998; 3-15
3. Mettle F, Gilbertown M. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 3rd ed. Philadelphia. W.B Sanders company. 1991; 1910-6
۴. اعلمی هرندی. ب. اصول ارتوییدی و شکسته بندی. چاپ پنجم. تهران. انتشارات جهاد دانشگاهی، ۱۳۷۶، فصل چهارم، صص ۶۰ و ۸۰
5. Daniel I, Rosenthal A, Goldman G, Bennett L. *Cecil text book of medicine*. 21st ed. Philadelphia, Pennsylvania W. B Saunders Company. 2000; 1420-1
6. Kok M, Case D. Billingsly. The use of bone scintigraphy to evaluate metastatic calcification caused by end-stage renal disease and secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nuclear Medicine* 2003; **28**(2): 144-5
7. Munk PL, Poon PY, Oconnell JX, Janzen D, Coupland D, Kwong JS, Gelmon K. Osteoblastic metastases from breast carcinoma with false-negative bone scan. *Skeletal Radiol*. 1997; (26): 434-7
8. Ali Hadi, AL-Nahhas A, Vivian G, Hickling P. Tc-99mMDP and Tc-99m MIBI in the assessment of spondyloarthritis presenting as bone metastasis before treatment with Influximab. *Clinical Nuclear Medicine* 2002; (27): 297-8
9. Fuse H, Mizuno I, Yokoyama T, Sakamoto M, Katayama T. Clinical study on prognosis of metastatic prostate cancer based on extent of disease on pretreatment bone scintigraphy: *Int Urol Nephrol*. 1995; **27**(5): 567-74.(abstract medline)
10. Martin C, Manual B. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 3rd ed. New York, Williams & Wilkins. 1996; 658-64
11. Rigaud J, Triguert R, Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, et al. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy: *J Urol*. 2002; **168**(4Pt 1): 1423-6(abstract medline)