

**KEMİKLERDE METASTATİK LEZYONLARA VE DEJENERATİF
DEĞİŞİKLİKLERE BAĞLI BULGULARIN Tc-99m MDP KEMİK SİNTİGRAFİSİ
VE Tc-99m (V)-DMSA SİNTİGRAFİSİ İLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık tezi

**Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi**

**Dr. Serkan DÜZGÜN
Mayıs 2004**

ÖZ

KEMİKLERDE METASTATİK LEZYONLARA VE DEJENERATİF DEĞİŞİKLİKLERE BAĞLI BULGULARIN Tc-99m MDP KEMİK SİNTİGRAFİSİ VE Tc-99m (V)-DMSA SİNTİGRAFİSİ İLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DÜZGÜN Serkan

Tez Yöneticisi: Doç.Dr.Mustafa Yılmaz

Mayıs 2004, 34 sayfa

Tc-99m (V)-DMSA, tutulum mekanizması net bilinmemekle birlikte primer tümörlerin ve metastazlarının görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada primer maligniteli hastaların kemik sintigrafilerinde artmış aktivite tutulumları sergileyen kemik metastazları ve dejeneratif değişikliklerin ayırımında Tc-99m (V)-DMSA'nın ayırıcı tanıya katkısı ve her iki sintigrafik bulguların birbirleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yaşları 30 ile 85 arasında değişen 10 kadın, 15 erkek toplam 25 primer tümörlü hasta çalışmaya dahil edildi. Olası kemik metastazları ve dejeneratif değişiklikler, Tc-99m MDP kemik sintigrafisi ve Tc-99m (V)-DMSA sintigrafisi ile vizüel olarak değerlendirildi. Bulgular radyolojik yöntemler ile korele edildi.

Kemik sintigrafisi görüntülerinde 31 lezyon bölgesinde kemik metastazıyla uyumlu bulgular izlendi. Kemik sintigrafisinde izlenen 31 kemik metastazının tamamında (V)-DMSA tutulumu mevcuttu. Kemik sintigrafisinde izlenen 20 dejeneratif değişiklik bölgelerinin sadece 5'inde (V)-DMSA tutulumu görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Tc-99m (V)-DMSA ile yapılan görüntülemelerde Tc-99m-MDP ile görülen yumuşak doku tutulumlarına ilaveten metastazla uyumlu 3 lezyon bölgesi daha tespit edildi.

Sonuç olarak, Tc-99m (V)-DMSA'nın spesifitesinin Tc-99m MDP kemik sintigrafisinden daha yüksek olması nedeniyle kemiklerdeki metastatik lezyonlarla dejeneratif değişikliklerin ayırımında yararlı olduğu ve doğru tanıya ulaşmada (V)-DMSA sintigrafisinin katkısı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Tc-99m (V)-DMSA, Tc-99m MDP, kemik metastazı, dejeneratif değişiklik

ABSTRACT

COMPARATIVE EVALUATION OF METASTATIC BONE LESIONS AND DEGENERATIVE CHANGES WITH Tc-99M BONE SCAN AND Tc-99M (V)- DMSA SCINTIGRAPHY

DÜZGÜN Serkan

Residency in Nuclear Medicine

Supervisor: Assos. Prof. Dr. Mustafa Yılmaz

May 2004, 34 pages

Although uptake mechanism of (V)-DMSA has not been understood clearly, it has been used for imaging primary tumors and their metastases. In this study, we aimed to investigate the role of Tc 99m (V)-DMSA scintigraphy in the differential diagnosis of metastatic disease and degenerative changes in skeletal system compared with bone scan in patients with primary malignancy.

Twenty five patients with primary tumors (10 females, 15 males) aged 30-85 were included in this study. Possible metastatic bone involvement and degenerative changes were visually evaluated with Tc-99m MDP bone scan and Tc-99m (V)-DMSA scintigraphy. The findings were correlated with radiologic findings for the final diagnosis.

Thirty one increased Tc-99m MDP uptake regions suggestive of bone metastases were observed on bone scan. There were the same findings on (V)-DMSA scintigraphy. Of twenty increased MDP uptake regions suggestive of degenerative changes on bone scan, only 5 regions showed accumulation of (V)-DMSA. This result was statistically significant ($p < 0.001$). Tc-99m (V)-DMSA scintigraphy also demonstrated 3 more regions of soft tissue uptake corresponding to the primary tumor masses compared to bone scan.

In conclusion, because of higher specificity Tc-99m (V)-DMSA scintigraphy over Tc-99m MDP bone scan, our results suggested that (V)-DMSA scintigraphy was useful imaging method in the differential diagnosis of metastatic bone involvement and degenerative changes, thus might contribute to obtain accurate results.

Key words: Tc-99m (V)-DMSA, Tc-99m MDP, bone metastasis, degenerative changes.

ÖNSÖZ

Nükleer Tıp eğitimim süresince ve uzmanlık tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Y. Zeki ÇELEN' e, sayın Doç. Dr. Mustafa Yılmaz' a ve sayın Yard. Doç. Dr. Sabri Zincirkeser' e desteklerinden dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve değerli nükleer tıp personeline ve sevgili eşime ilgi ve yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ederim .

Dr. Serkan DÜZGÜN

İÇİNDEKİLER

| KONU | Sayfa |
|--|--------------|
| ÖZ..... | I |
| ABSTRACT..... | II |
| ÖNSÖZ..... | III |
| KISALTMALAR..... | VI |
| TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ..... | VII |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇLAR..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2) İSKELET SİSTEMİ..... | 2 |
| 2.1.İskelet sisteminin anatomi ve fizyolojisi..... | 2 |
| 2.2.Kemik metastazının fizyopatolojisi..... | 2 |
| 2.3.Kemik metastazının sıklığı..... | 3 |
| 2.4.Kemik metastazında klinik bulgu ve tanı yöntemleri..... | 4 |
| 2.5.Kemik metastazında tedavi..... | 8 |
| 2.5.1.Cerrahi tedavi..... | 8 |
| 2.5.2.Radyoterapi (RT)..... | 8 |
| 2.5.3.Sistemik tedavi..... | 9 |
| 3)TÜMÖR GÖRÜNTÜLEME AJANI OLARAK Tc-99m PENTAVALENT DİMERKAPTOSÜKSİNİKASİT V -(DMSA)..... | 10 |
| 4) MATERYAL VE METOD..... | 12 |
| 5) BULGULAR..... | 15 |
| 6) TARTIŞMA..... | 19 |
| 7) SONUÇLAR..... | 25 |
| 8)KAYNAKLAR..... | 29 |

KISALTMALAR

| | |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Tc | : Teknesyum |
| USG | : Ultrasonografi |
| (V)-DMSA | : Pentavalent Dimerkaptosüksinikasit |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| mCi | : Millicurie |
| MDP | : Metilendifosfonat |
| HDP | : Hidroksietilendifosfonat |
| Ca | : Kalsiyum |
| SnCl ₂ | : Kalay klorür |
| P04 | : Fosfat iyonu |
| TcO ₃ ⁺ | : Teknesyum tri oksit |
| TcO ₄ ⁻ | : Teknesyum tetra oksit |
| İV | : İntravenöz |
| K | : Kadın |
| E | : Erkek |
| Ser | : Servikal |
| T | : Torakal |
| Man.st. | : Manibrium sterni |
| Kor.st. | : Korpus sterni |
| L | : Lomber |
| S | : Sakral |
| M.K.F | : Metakarpofalangeal |

TABLO VE ŐEKİLLER

| Tablolar | Sayfa |
|--|--------------|
| 1) Metastaz bölgeleri tesbit edilen hastaların klinik özellikleri..... | 12 |
| 2) Dejeneratif değişiklik bölgeleri tespit edilen hastaların klinik özellikleri..... | 13 |
| 3)Kemik metastazı tespit edilen hastalarda primer tanılarına göre MDP tutulum bölgelerindeki (V) DMSA görünümü..... | 16 |
| 4) Dejeneratif değişiklik tespit edilen hastalarda, primer tanılara göre MDP tutulum bölgelerindeki (V)-DMSA görünümü..... | 17 |
| 5) MDP ve (V)-DMSA ile yapılan çekimlerde izlenen yumuşak doku tutumları.... | 18 |
| Őekiller | Sayfa |
| 1) Primer Akciğer Ca' lı hastada (V)-DMSA sintigrafisinde akciğer tutulumu..... | 26 |
| 2) (V)-DMSA Sintigrafisinde dalak tutulumu..... | 27 |
| 3) Şekil 3- Primer Akciğer Ca' lı hastada tüm vücut kemik sintigrafisi..... | 28 |

1 GİRİŞ VE AMAÇLAR

Günümüzde kanser vakaları ve kanserden ölüm oranı oldukça artmıştır. Bu yüzden kanserde erken teşhis, tedavi ve takip prognoz açısından çok önemlidir. Teşhis edilmiş ve takipteki hastaların rekürrensi veya metastazlarının erkenden tespiti önem taşımaktadır. Bilindiği üzere pek çok tümör çeşitli yollarla çevre dokulara, yakın ve uzak organlara ve kemiklere metastaz yapabilmektedir. Bu sebeple tümörlerin metastazlarını ve yaygınlığını mümkün olan en erken evrede tespit edebilmek çok büyük değer taşımaktadır. Bunun için çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Metastazların erken teşhisinde ve yaygınlığını tespit için sintigrafik yöntemlerin yeri tartışılmazdır. Pek çok tümör vakasında kemiklere olan metastazlar sık olduğundan dolayı kemiklerdeki metastatik tutulumların araştırılması sintigrafik görüntülemeye önemli yer tutar. Bu amaçla bugün en yaygın olarak kemik sintigrafisi kullanılmakta olup, Tc-99m ile işaretlenmiş fosfatlı bileşikler olan MDP, HEDP, HMDP radyofarmasötik olarak kullanılır.

Metastatik kemik hastalığının tanısında kemik sintigrafisi rutin klinik algoritimde sık kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Kemik sintigrafisi sensitivitesi çok yüksek ancak nonspesifik bir yöntemdir (1, 2). Bu durum kemiklerde özellikle vertebralarda dejeneratif değişikliğe bağlı bulguların metastatik tutulumla ayırıcı tanısında problem oluşturabilmektedir. Kemik sintigrafisinde tümör görüntüleme ajanı olan Tc-99m (V)-DMSA sintigrafisiyle kombine ederek kemikteki bulguların metastaza mı, dejeneratif değişikliğe mi bağlı olduğunun ayırımını yapmayı ve Tc-99m (V)-DMSA'nın bu konuda ayırıcı tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2) İSKELET SİSTEMİ

2.1 İskelet sisteminin anatomi ve fizyolojisi:

İskelet sistemi aksiyel ve apendiküler kemiklerden oluşur. Kranyum, toraks, vertebralar ve pelvis aksiyel iskeleti uzun kemikler ise apendiküler iskeleti oluşturur.

Kemikler fonksiyonel olarak trabeküler ve kortikal olmak üzere iki ayrı histolojik yapı gösterirler. Trabeküler (spongioz) kemik, az sayıda gevşek lamellar yapılardan oluşur. Kemiğin esnekliğini sağlar. Daha çok aksiyel iskelette bulunur. Kortikal kemik, lamellar yapının içice yerleşmesinden oluşur. Kemiğin sertliğinden sorumludur. Sıklıkla uzun kemiklerde bulunur.

Kemikte üç tip hücrenel eleman vardır. 1- Osteoblastlar 2- Osteositler 3- Osteoklastlar. Osteoblastlar yeni kemik oluşumunu sağlar ve organik kemik matriksinin (kollajen ve mukopolisakkaridler) sentezine aktif olarak katılır. Osteositler inorganik kemik matriksinin sentezinde (kemik yapımı ve yıkımında) rol oynarlar. Osteoklastlar, kemik yıkımından sorumlu, çok çekirdekli dev hücrelerdir. Organik matriksi eritebilen ve kalsiyum-fosfor salınımını sağlayan litik enzimler içerir.

Kemiğin kimyasal yapısı, organik ve inorganik olmak üzere iki kısımdan oluşur, inorganik kısım (mineral yapı), hidroksiapatite çok benzeyen bir kalsiyum fosfat $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ kompleksinden meydana gelir. Organik kısım şekilli elemanlar dışında kollajen, mukopolisakkarid ve glikoproteinlerden oluşur.

2.2 Kemik metastazının fizyopatolojisi:

Primer tümör tarafından üretilen proteolitik enzimler ile tümör hücreleri komşu dokulara, lenfatiklere veya damarlara geçiş gösterir. Tümör hücreleri özellikle kanlanmanın yoğun olduğu akciğer, karaciğer ve kemik iliğine yayılır. Tümör hücreleri sinüzoid ve kemik iliği kavitesinden kurtulup endosteal kemik yüzeyine tutunup burada metastatik bir nidus oluşturmaktadır. Kemik metastazı, sıklıkla önce medullada gelişir, kortikal hasar daha sonra olur (3, 4, 5).

Osteolitik kemik metastazlarında kemik hasarı, artmış osteoklast aktivitesi ile oluşmaktadır. Tümör hücreleri, osteoklastları aktive edici faktörler salgılamaktadır. Diğer taraftan tümör hücreleri, osteoklast aktivitesi olmaksızın direkt etki göstererek de kemik hasarı oluşturabilir.

Osteoklastları aktive edici lokal faktörler: 1- Prostaglandin E_1 ve E_2 , meme hücreleri tarafından üretilen, osteoklastları aktive edici lokal bir faktördür. Bu üretim, östrojen ve antiöstrojenler tarafından düzenlenir. 2- Prokatepsin D, lizozomal proteaz olan katepsin D' nin prekürsörüdür. Meme kanserli hücrelerden salgılanan bir proteindir. Lokal osteolitik faktör olarak etki eder. 3- Vitamin D' ye benzeyen steroidler meme kanseri olgularında kemik rezorbsiyonundan sorumlu tutulmaktadır 4- Tümör hücreleri bağışıklık sistemini aktive edici faktörler üreterek osteoklastik aktiviteyi indirekt olarak stimüle eder. Bağışıklık sisteminin aktive olması ile osteoklastları stimüle edici tümör nekrosis faktör ve interlökin gibi sitokinler salgılanır (6, 7, 8).

Osteoklastları aktive edici sistemik faktörler: 1- Metastatik meme kanser hücrelerinden üretilen paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTH-rP), osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. PTH-rP renal tubüler kalsiyum reabsorbsiyonunu stimüle etmekte ve *in vivo* olarak hiperkalsemiye neden olmaktadır. 2- "Transforming Growth Factor alpha" (TGF) mitojenik bir polipeptittir. TGF, osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. 3- "Transforming Growth Factor beta" (TGF β) osteoklastik kemik rezorbsiyonu yanında inhibitör olarak da etki eder (5).

Tümör hücreleri ilik kavitesine yayıldıklarında genellikle osteoblastik aktiviteyi harekete geçirirler. Osteoblastik kemik metastazı en sık prostat kanserinde rastlanır. Diğer karsinomlarda da görülür. Prostat kanser hücreleri, osteoblast stimulatör faktörler üreterek yeni kemik formasyonunu stimüle eder.

2.3 Kemik metastazının sıklığı:

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 965000 yeni kanser olgusunun %30-70'inde kemik metastazı meydana gelmektedir. Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonlarıdır.

Kemik metastazları uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta görülür. Kadınlarda en sık meme kanseri, erkeklerde prostat kanseri görülmektedir. Kemik metastazları, çocukluk çağı tümörlerinde nadir rastlanır. Kemik metastazı, çocukluk çağı tümörlerinde en sık nöroblastomda görülür. Kemik metastazları %80 aksiyel iskelet, %10 kranyum, %10 uzun kemiklerde görülür. Kemik metastazları genellikle primer hastalığın takibi sırasında ortaya çıkar. Olguların %20' sinde ilk başvuru anında kemik metastazı bulunmuştur. Metastatik kemik tümörlerinin primer odağı %30 olguda bilinmemektedir (9, 10).

Kemiğe metastaz yapma sıklıklarına göre primer tümörler sırasıyla; prostat kanseri %30, meme kanseri %22, böbrek kanseri %16, tiroid kanseri %12, akciğer ve testis kanseri %10, malign melanoma ve nazofarenks kanseri %7, mesane ve rektum kanseri %5, serviks kanseri %4' tür.

Tümörlerin metastaz yaptığı kemikler sırasıyla; vertebra %45, pelvis + sakrum %20, femur ve kosta %15, kafatası ve humerus %9, skapula ve sternum %5, klavikula %4, tibia %2' dir (9).

2.4 Kemik metastazında klinik bulgu ve tanı yöntemleri:

Metastatik kemik tümörlerinde en önemli belirti lokalize ağrıdır. Tümörün normal kemik dokusu ile yer değiştirip periostta gerilmeye neden olarak duyu sinirlerini irrite etmesiyle ağrı meydana gelir. Olguların 1/3'ünde ağrı oluşmaz. Kemik metastazlı olgularda hareket kısıtlılığı, patolojik fraktürler (%5 oranında ve en sık femurda) ve parapleji (%2) görülebilir. Ağrının özelliği primer kemik tümörlerindeki benzer olup ağrı aktivite ile ilişkisiz, başlangıçta aralıklarla olurken daha sonraları sürekli olmaya başlar. Vertebral metastazlarda, spinal kord ve kauda ekuinanın sekonder epidural kompresyonuna bağlı sırt ağrısı görülür. Sırt ağrısı olan kanser olgularında spondilolistezis, osteoporoza bağlı vertebra kompresyon kırıkları, osteoartrit, herpes zoster, intervertebral disk hernisi sık rastlanılan malignite dışı sırt ve bel ağrısı nedenleridir. (11)

Kemik metastazı sonucu meydana gelen kemik destrüksiyonuna bağlı olarak hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemi kemik destrüksiyon hızı ile ilişkilidir. Multipl ve geniş kemik metastazlarında görülür. Osteolizis sonucu üriner

kalsiyum ekskresyonu, negatif kalsiyum ve fosfor dengesi, hiperfosfatüri oluşur. Alkalen fosfataz kemikte, karaciğerde, bağırsakta ve plasentada yapılan bir izoenzimdir. Kemiklerin osteoblastik metastazlarında, enfeksiyonlarında, kemiklerin normal büyümeleri esnasında ve osteoporotik kemiklerde serum alkalen fosfataz değerlerinde artış görülür. CEA ve Ca 15.3 değerleri kemik metastazlarında sıklıkla artar (10, 12, 13, 14).

Kemik sintigrafisi tedavi öncesi evrelendirme, tedavi sonrası takiplerde ve kemik ağrısı olan olgularda metastazın varlığını ve yaygınlığını göstermek, buna göre tedaviyi yönlendirmek amacıyla yapılır (4, 11).

Sintigrafi kemik metastazının tedaviye verdiği cevabın ölçülmesi amacıyla kullanılabilir. Tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kemiklerdeki iyileşmeye bağlı olarak osteoblastik cevapta bir artma görülür. Eğer sintigrafi bu dönemde çekilirse lezyonların intensitesinde bir artma var sanılabilir. Buna alevlenme fenomeni (flare phenomeni) denir. Bu amaçla sintigrafi çekilmek istenirse 6 aydan sonra çekilmesinde yarar vardır (15, 16).

Kemik sintigrafisi genel olarak hassas bir yöntemdir, sensitivitesi %96 ve spesifitesi %66'dır. Spesifitesi düşük olduğundan yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Primer malign bir hastalığı olan olgularda tespit edilen soliter hiperaktif lezyonların %30'u benign bir süreç ile ilgilidir. Nekroz, enfeksiyon, artrit, kırık, Paget hastalığı gibi kemiğin benign durumları yanlış pozitif sonuç verebilir (11,17)

Metastatik hastalıklarda kemik sintigrafisi dört şekilde görülebilir:

1-Lezyon olan bölgede gelişen olaya bağlı olarak osteoblastik bir reaksiyon başlar. Metastazlar karakteristik olarak lezyon olan bölgede fokal artmış aktivite tutulumu (sıcak odak) şeklinde görülürler. Çok sayıda metastatik odağın bulunduğu durumlarda ise kemiklerde yaygın ve düzensiz olarak birden fazla aktivite tutulumu görülür.

2-İleri derecede yaygın kemik metastazlarında aksiyel iskelette düzenli olarak artmış aktivite tutulumu, background aktivitenin çok düşük olması ve böbreklerde aktivite tutulmaması ile karakterize bir tablo görülür. Buna superscan adı verilir. Bu duruma en sık meme, prostat kanseri metastazlarında ve sekonder hiperparatiroidizmde rastlanır.

3-Metastazlar nadir de olsa %2 oranında soğuk alan veya fotopenik

lezyonlar şeklinde görülür. Lezyonlarda ileri derecede azalmış aktivite tutulumu mevcuttur. Bu tür görünüme en sık meme ve akciğer kanserinde, böbrek kanseri, multipl miyelomalar, osteojenik sarkom, nöroblastom, Ewing sarkomu ve tiroid kanserlerinde rastlanır. Fotopenik alan lezyon olan bölgeye gelen kan akımının bozulması veya durması, kemik iliğinin tümör tarafından invazyona uğraması, reaktif osteoblastik cevabın çok az olması ve yaygın osteolizis sonucu meydana gelir.

4- Metastazlar %3-5 oranında normal görünüm verebilir. Kemikte metastaza karşı cevap gelişmemiştir. Bu durumda sintigrafi yalancı negatif olarak kabul edilir.

Kemik metastazlarının %6-8'i tek bir lezyon olarak belirir. Kostalarda görülen tek bir lezyonun metastaz olma riski %10 -17 iken, vertebralardaki tek bir lezyonun metastatik olma riski %80' dir Cerrahi girişimler sintigrafide değişikliklere neden olabilir. Meme ve akciğer kanserlerinde operasyon olan tarafta kosta aktivitelerinde fokal düzensizlikler görülebilir.

Sintigrafi çeşitli tümörlerin kemik metastazlarını taramada ilk tercih edilen yöntemdir. Kemik metastazlarında, trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm'e ulaşmadıkça ve kemik mineralinin %30-50'si kaybolmadıkça radyolojik olarak görülmezler. Anormal kemik sintigrafisi oluşumu için bu değişikliklerin %5-10'u yeterlidir.

Sintigrafinin radyografiye üstünlüğü, metastaz sonucu ortaya çıkan metabolik değişikliklerin yapısal değişikliklerden önce oluşması ve sintigrafinin radyografiye göre en az üç ay önce bunu gösterebilmesidir. Metastazlar kemikte genellikle lokal kan akımını ve reaktif yeni kemik oluşumunu (osteoblastik aktiviteyi) arttırarak fonksiyonel değişiklikleri başlatırlar. Multipl myeloma ve anaplastik tiroid tümörlerinde kemik metastazları anormal kemik sintigrafisi oluşturabilecek kadar yeterli osteoblastik reaksiyonunu stimüle etmezler (4).

Primer tümör tanısı konmuş ve röntgenleri normal bulunan olgularda sintigrafi ile % 10-30 oranında metastaz saptanabilir. Sintigrafide, kemik metastazlarının %5'i radyografide destrüktif lezyon varken normal görülür (11,18) Kemikler, kendilerini çevreleyen yumuşak dokulara göre daha yoğun olan mineral

tuzlar içerdiğinden radyografide kolayca görülür. Kemikteki metastatik lezyonlar sıklıkla medullada geliştiğinden erken dönemde radyografide görülmez. Buna karşılık primer olarak korteksi tutan küçük metastatik lezyonlar, radyografide daha kolay tespit edilir. Kemik metastazlarının radyografide görünümü; %70 osteolitik, %20 mikst, %10 osteoblastiktir. Osteolitik metastazlar radyografide; güve yeniği, diffüz infiltratif ve geniş litik lezyonlar şeklinde görülür. Litik ve mikst lezyonların birarada görüldüğü kanserler; meme, akciğer, özefagus, serviks, nazofarenks ve pankreas kanserleridir. Sadece litik lezyon içeren kanserler; malign melanom, hipernefroma, tiroid kanseri, baş boyun kanserleri ve endometrium kanseridir. Diffüz geniş, yer yer sklerotik ve düzgün sınırlı yuvarlak olmak üzere üç tip görünümü vardır. Prostat, meme, bronşial ve abdominal karsinoid tümörlerde osteoblastik tipte lezyonlar görülür. Osteoblastik komponent normal kemik dokusunun metastatik kansere karşı vermiş olduğu bir reaksiyondur. Radyografide sklerotik alan ne kadar dens görülür ise büyüme hızı o kadar düşüktür. Büyüme hızı yüksek ise radyografide geniş litik ve mikst lezyonlar görülür.

Hiperaktif alan radyografi ile normal bulunursa ve klinik olarak metastaz düşünülüyorsa erken tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) çekilir. Vertebra metastazlarında BT ile %75 tanı konulur. Epidural kompresyonda, radyografide görüntülenmesi ve değerlendirilmesi zor alanlarda (sakrum, sternum, kraniovertebral bileşke) metastaz uzanımının değerlendirilmesinde BT önerilir. Medüller metastazlar dansite artımına neden olur Karşılaştırmalı alınan BT kesitlerinde her iki medulla oranındaki yoğunluk farkının 20 H U" (Hounsfield üniti)'yi geçmesi metastaz yönünden anlamlıdır (19, 20).

Hiperaktif alanın değerlendirilmesinde, radyografi ve BT ile sonuç alınamıyorsa erken tanı için manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapılır. Kemik metastazlarında MR ile tümörün intramedüller invazyonu görülür. Longitudinal kesitlerle, metastatik kemik lezyonun intramedüller yaygınlığı saptanır. MR ile kemik metastazının çevre yumuşak doku ilişkisi değerlendirilir. Tedavi sonrası kemik metastazlarının MR ile değerlendirilmesinde; çok düşük sinyal yoğunluğu tedaviye tam cevap verildiğini gösterir. Tedavi sonrası görülen hiperintens alan ise nonspesifiktir; rekürrent tümörü, nekroz veya inflamatuvar bir reaksiyonu gösterir. Kontrast madde kullanılarak rekürren tümör nekrozdan ayırt

edilir (19, 21).

2.5 Kemik metastazında tedavi:

Metastatik kemik tümörlerinde tedavinin amacı, ağrının giderilmesi, hareket kısıtlılığı ve patolojik kırık oluşmasının önlenmesidir.

2.5.1 Cerrahi tedavi:

Metastatik kemik tümörlerinde, ağrının giderilmesi ve immobilizasyona sekonder gelişen lokal ve sistemik komplikasyonların önlenmesinde palyatif cerrahi önem taşımaktadır. Metastatik kemik tümörlerinde patolojik kırık oluştuktan sonra veya gelecekteki muhtemel kırığa (impending fracture) engel olmak için cerrahi müdahale gerekir. İntramedüller litik lezyon kemik çapının %50'sinden fazlasını tutmuşsa, korteksin ağırlı litik lezyonunun 2.5 cm'den fazla aksiyel uzunluğu varsa cerrahi girişim yapılır. Cerrahi tedavi, en sık femurun kemik metastazlarında uygulanır.

2.5.2 Radyoterapi (RT):

Kemik metastazlarının neden olduğu ağrı ve hareket kısıtlılığı, palyatif radyoterapi ile % 70-80 olguda düzeltilebilmektedir. Kemik metastaz sayısı 4'den az, başka uzak metastazı olmayan, hiperkalsemisi bulunmayan olgular radyoterapiden maksimum yarar gören hasta grubunu teşkil eder. Ağrı palyasyonu, bir yılın sonunda, radyoterapi gören olguların %50'sinde devam eder. Kemik sintigrafisi pozitif, asemptomatik olgularda radyoterapi önerilmez. Vertebra, femur boynu-trokanterik bölge, humerus gibi ağırlık taşıyan kemiklerin semptomatik metastazlarında palyatif radyoterapi verilir. Kemik metastazlarında tutulan kemik ve çevre yumuşak doku tutulumu ile birlikte tümü ışınlanmalıdır. 10 fraksiyonda 30 Gy, 5 fraksiyonda 20 Gy, tek fraksiyonda 8 Gy veya 6 fraksiyonda 27 Gy ile ağrı palyasyonu sağlanabilir. Yarım vücut ışınlaması tek veya fraksiyone dozlarda uygulanabilir. Üst yarım vücut (kafatası tabanından lumbal 4'e kadar), alt yarım vücut ve orta yarım vücut (diyafragmadan obturator foramene kadar) radyoterapisi şeklinde uygulamalar yapılabilir. Üst yarım vücut ışınlamasında tek fraksiyonda 6-8 Gy, alt vücut ışınlamasında tek fraksiyonda 8 Gy RT

uygulanır.

2.5.3 Sistemik tedavi:

Kemik metastazların sistemik tedavisinde endokrin tedavi, kemoterapi, radyoizotoplar ve bifosfanatlar uygulanır.

Kemik metastazlı postmenopozal meme kanserinde endokrin tedavi olarak tamoksifen tercih edilir. Östrojen reseptörü pozitif kemik metastazlı olguların %50'sinde, östrojen reseptörü negatif olguların %10'nunda cevap elde edilmiştir. Progestojen'ler (megestrol acetate, medroxyprogestrone), aminoglutetimid, aromataz inhibitörleri diğer endokrin tedavi şekillendir. Cerrahi olarak endokrin tedavi yöntemleri; ooferektomi, adrenelektomi, hipofizektomi'dir.

3) TÜMÖR GÖRÜNTÜLEME AJANI OLARAK Tc-99m PENTAVALENT DMERKAPTOSKSNİKASİT V -(DMSA)

(V)-DMSA, renal korteks görüntüleme ajanı olarak bilinen üç değerlikli DMSA' nın, alkalen ortamda ve düşük konsantrasyonda SnCl₂ ya da sodyum bikarbonat ile beş değerliliğe indirgenmesi yoluyla elde edilir. Esas olarak; böbrek, mesane, kemik, kan havuzu, meme dokusu, nazal mukoza, lakrimal bez, testisler ve tümör dokusunda tutulduğu bilinmektedir. Kan klirensi hızlı ve biekspanansiyeldir. Böbrek ve mesane yolu ile vücuttan atılır. Ancak hayvan deneylerinde küçük bir miktar aktivitenin safra ile de atıldığı izlenmiştir. Enjeksiyondan 4 saat sonra verilen dozun %50' si idrarla atılırken, %32' si kemikte kalır (maksimum kemik uptake' i 4. saatte olur). 24 saat sonra ise kalan (V)-DMSA ' in çoğu kemiktedir. Böbrekte 6. saatte maksimum uptake görülmesi nedeni ile (V)-DMSA' in yalnız ekskresyon yolu ile atılan bir ajan olmadığı, aynı zamanda böbrek proksimal tblslerinde tutulduğu düşünülmektedir.

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

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

izlenebilmektedir .

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

4) MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tanısı konmuş ve halen takipte olan 25 primer tümürlü hasta dahil edildi. Hastalar yaşları 30 ile 85 arasında değişen 10 kadın ve 15 erkekten oluşmaktaydı. Primer tümör tanısı almış bu hastalarda artmış MDP tutulumu olan 51 bölge tespit edildi. Daha sonra bu hastalar 2 gruba ayrılarak incelendi.

Klinik ve radyolojik olarak tanısı doğrulanmış olan ve 1. grup hastaların 7'si erkek, 6'sı kadın olup; yaş ortalamaları 54,46 idi (30-85), Bu hastaların 4'ü akciğer ca, 5'i meme ca, 3'ü prostat ca, 1'i primeri bilinmeyen idi (Tablo 1).

Klinik ve radyolojik olarak tanısı doğrulanmış olan ve 2. grubu oluşturan 12 hastada, dejeneratif değişiklik olarak yorumlanan 20 bölge incelendi. 2. grup hastaların 8'i erkek, 4'ü kadın olup, yaş ortalamaları 62,58 idi (30-85). Bu hastaların 4'ü prostat ca, 3'ü akciğer ca, 4'ü meme ca, 1'i primeri bilinmeyen idi (Tablo 2).

Tablo 1 : Metastaz bölgeleri tespit edilen hastaların klinik özellikleri

| Hasta no | Yaş /Cinsiyet | Primer Tanı |
|----------|-------------------------|-------------|
| 1 | 70E | Akciğer ca |
| 2 | 68E | Prostat ca |
| 3 | 30K | Meme ca |
| 4 | 60K | Primeri ? |
| 5 | 48K | Meme ca |
| 6 | 55E | Akciğer ca |
| 7 | 60E | Akciğer ca |
| 8 | 55K | Meme ca |
| 9 | 77E | Prostat ca |
| 10 | 85E | Prostat ca |
| 11 | 30K | Meme ca |
| 12 | 40K | Meme ca |
| 13 | 30E | Akciğer ca |
| | 54,46 (ortalama yaş) | |

Tablo 2 : Dejeneratif değişiklik bölgeleri tespit edilen hastaların klinik özellikleri

| Hasta no | Yaş /Cinsiyet | Primer Tanı |
|----------|-------------------------|-------------|
| 1 | 78E | Primeri ? |
| 2 | 70E | Akciğer ca |
| 3 | 68E | Prostat ca |
| 4 | 60K | Meme ca |
| 5 | 55E | Akciğer ca |
| 6 | 60E | Akciğer ca |
| 7 | 50K | Meme ca |
| 8 | 77E | Prostat ca |
| 9 | 80E | Prostat ca |
| 10 | 78E | Prostat ca |
| 11 | 30K | Meme ca |
| 12 | 45K | Meme ca |
| | 62,58 (ortalama yaş) | |

Hastaların tümüne 3'er gün ara ile Tc-99m-MDP ve Tc-99m (V)-DMSA ile tüm vücut sintigrafisi yapıldı. Hastalara gerekli bölgelerin akciğer grafisi, abdominal USG ve BT veya MR çekildi.

(1-Görüntüleme Yöntemleri:) Yapılan sintigrafik görüntülemeler

Tc-99m-MDP ile Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi:

20 mci Tc-99m-MDP intravenöz verildikten sonra hasta oral olarak hidrate edildi. Ortalama 3 saat sonra hastanın mesanesinin tamamen boşalmasının ardından ve artefakt yapabilecek materyaller çıkarıldıktan sonra hastalar çekime alındı. Çekim için Siemens Diacam gama kamera, yüksek rezolüsyonlu düşük enerjili paralel kolimatör kullanıldı. 140 keV enerjide ve % 20'lik pencere aralığında 1024x324 matrikste 20 cm/dk hızla tüm vücut anterior ve posterior görüntüleme yapıldı. Gerekli görülen yerlerde 1.000.000 sayımlık ek spot çekimler yapıldı. Görüntüler vizüel olarak değerlendirildi. Artmış Tc -99m MDP tutulum alanları

belirlendi.

Tc-99m(V)-DMSA ile Tüm Vücut Sintigrafisi:

Tc-99m(V) -DMSA preparatı DMSA kiti üzerine 0,2 ml sodyumbikarbonat (%4,2), hemen ardından da 3 cc içinde 25 mCi Tc-99m perteknetat ilave edildi ve 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon esnasında kit içine O₂ verilerek kitin stabilizasyonu sağlandı. (a) Inkübasyondan 30 dk sonra hastalara 10-12 mci Tc-99m(V)-DMSA antekübital bölgeden iv verildi. Görüntüleme için Siemens Diacam tek dedektörlü, yüksek rezolüsyonlu, düşük enerjili (140 keV), paralel kolimatör kullanıldı. Hastalara 140 keV enerjide, %20 pencere aralığında, 1024x384 matrikste 20 cm/dk hızda tüm vücut anterior, posterior görüntüleme yapıldı. Şüpheli yerlerden 24. saatte 1.000.000 sayımlık spot çekimler alındı. Daha önce (ortalama 3 gün önce) Tc-99m-MDP kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi görüntüleri ile karşılaştırılarak kemik metastazları, yumuşak doku metastazları ve dejeneratif değişiklikler açısından değerlendirildi.

Değerlendirme:

Görüntüler öncelikle artmış aktivite açısından görsel olarak değerlendirildi. Daha sonra klinik ve radyolojik olarak korele edilerek metastaz ve dejeratif değişiklikler açısından gruplandırıldı.

5) BULGULAR

Çalışmamıza katılan hastalara ait sonuçlar Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmektedir. Hastalığa sahip 25 hastanın 15'inde Tc-99m-MDP ile çekilen tüm vücut kemik sintigrafilerinde 31 bölgede kemik metastazları tespit edildi. Bu hastaların Tc-99m (V)-DMSA ile çekilen tüm vücut sintigrafilerinde de aynı bölgelerin tamamında kemik metastazları mevcuttu (Tablo 3). Böylece her iki metod arasında belirgin bir fark olmadığı görüldü.

Çalışmamıza katılan 25 hastanın 12'sinde Tc-99m-MDP ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde dejeneratif değişikliklerle uyumlu olabilecek artmış aktivite tutulumu izlenen 20 bölgenin 15'inde, Tc-99m (V)-DMSA ile aktivite tutulumu normal sınırlardaydı (Tablo 4).

Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). İstatistik çalışması için Medcal yüzde oranlarının karşılaştırılması yöntemi kullanıldı.

Çalışmamızda 8 bölgede Tc-99m (V)-DMSA ile yapılan sintigrafilerde yumuşak doku tutulumu izlendi. Bu hastalardan 2'sinde tümör marker yüksekliği ile nüks olabileceği desteklendi. Ancak 5 bölgede hem Tc-99m MDP, hem de Tc-99m (V)-DMSA tutulumu izlendi

Primer tanısı akciğer ca olan 3 hastada, Tc-99m (V)-DMSA ile yapılan tüm vücut sintigrafisinde akciğerlerde, aktivitenin akciğerlerde tümör dokusuna ait yumuşak doku tutulumu izlendi (şekil 1). Bu bölgelerde Tc-99m MDP ile herhangi bir tutulum izlenmedi (şekil 3). Ayrıca primeri bilinmeyen 1 hastada dalak ve karaciğer tutulumu izlendi (şekil 2).

Tc-99m MDP ile yapılan sintigrafilerde, bu bölgelerin sadece 3'ünde aktivitenin yumuşak doku tutulumu görüldü (Tablo5).

Çalışmamızda Tc99m-MDP ile artmış aktivite tutulumu izlendiği halde, Tc-99m (V)-DMSA ile aktivite tutulumunun izlenmediği herhangi bir bölge saptanmadı. Aktivite artışlarının metastatik tutulum olduğu diğer radyografik tetkiklerde de desteklendi.

Bu 8 bölgenin 3'ü meme ca'lı 3 hastaya aitti. Her 3 hastada da sağ memede aktivitenin yumuşak doku tutulumu hem Tc-9m-MDP, hem de Tc-99m (V)-DMSA ile izlendi. Bu hastalardan 2'sinde tümör marker yüksekliği ile nüks olabileceği desteklendi.

Tablo 3: Kemik metastazı tespit edilen hastalarda primer tanılarına göre MDP tutulum bölgelerindeki (V) DMSA görünümü

| Sıra no | Primer tanı | Tc.99m-MDP tutulum bölgesi | Aynı bölgede Tc-99m-(V) DMSA tutulumu |
|---------|-------------|----------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Akciğer ca | 12.Torokal vertebra | Pozitif |
| 2 | | 1.lomber vertebra | Pozitif |
| 3 | Prostat ca | 4.lomber vertebra | Pozitif |
| 4 | | 5.lomber vertebra | Pozitif |
| 5 | Meme ca | 3.lomber vertebra | Pozitif |
| 6 | | 4.lomber vertebra | Pozitif |
| 7 | Primeri ? | Oksipital bölge | Pozitif |
| 8 | | 6.kosta | Pozitif |
| 9 | | 11.torokal vertebralar | Pozitif |
| 10 | | 9.torokal vertebralar | Pozitif |
| 11 | | 2.lomber vertebra | Pozitif |
| 12 | Meme ca | Manibrium sterni | Pozitif |
| 13 | | Üst torokal vertebralar | Pozitif |
| 14 | Akciğer ca | Sol 7.kosta | Pozitif |
| 15 | | Sol 8. kosta | Pozitif |
| 16 | Akciğer ca | Üstservikal vertebralar | Pozitif |
| 17 | | Orta torokal vertebralar | Pozitif |
| 18 | Meme ca | Karpus sterni | Pozitif |
| 19 | Prostat ca | 8.kosta | Pozitif |
| 20 | | Karpus sterni | Pozitif |
| 21 | | 2.lomber vertebra | Pozitif |
| 22 | Prostat ca | 3.lomber vertebra | Pozitif |
| 23 | | 8.kosta | Pozitif |
| 24 | | 7.kosta | Pozitif |
| 25 | | Asetabulum | Pozitif |
| 26 | Meme ca | 3.lomber vertebra | Pozitif |
| 27 | | 4.lomber vertebra | Pozitif |
| 28 | Meme ca | Sakroiliyak eklem | Pozitif |
| 29 | | 4.lomber vertebra | Pozitif |
| 30 | Akciğer ca | Fibula | Pozitif |
| 31 | | Orta torokal vertebralar | Pozitif |

Tablo 4 : Dejeneratif değişiklik tespit edilen hastalarda, primer tanılara göre MDP tutulum bölgelerindeki (V)-DMSA görünümü

| Sıra no | Primer tanı | Tc.99m-MDP tutulum bölgesi | Aynı bölgede Tc-99m-(V) DMSA tutulumu |
|---------|-------------|------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Akciğer ca | Alt lomber vertebralar | Negatif |
| 2 | | Sakral vertebralar | Negatif |
| 3 | Prostat ca | Sağ diz | Negatif |
| 4 | | Sol diz | Pozitif |
| 5 | Meme ca | Üst torokal | Pozitif |
| 6 | Akciğer ca | Diz | Negatif |
| 7 | Akciğer ca | Alt torokol vertebra | Negatif |
| 8 | | Servikal vertebralar | Negatif |
| 9 | Meme ca | Tibia | Negatif |
| 10 | Prostat ca | Sakral vertebralar | Negatif |
| 11 | | Elbileği | Negatif |
| 12 | Prostat ca | Sağ diz | Negatif |
| 13 | | 1. metakarpo falangial eklem | Pozitif |
| 14 | Prostat ca | Servikal vertebra | Negatif |
| 15 | | Torakal vertebra | Pozitif |
| 16 | Meme ca | Sol diz | Negatif |
| 17 | | Sağ diz | Negatif |
| 18 | Meme ca | Sol diz | Negatif |
| 19 | Primeri ? | Lomber | Negatif |
| 20 | | Torakal | Pozitif |

Tablo 5 : MDP ve (V)-DMSA ile yapılan çekimlerde izlenen yumuşak doku tutumları

| Primer Odak | TUTULUM BÖLGESİ | | | |
|-------------|-------------------|-------------------|------------|------------|
| | MEME | AKCİĞER | KARACİĞER | DALAK |
| | MDP(V)DMSA | MDP(V)DMSA | MDP(V)DMSA | MDP(V)DMSA |
| Meme ca | + + + + + + | | | |
| Akciğer ca | | - + - + - + | | |
| Primeri? | | | - + | - + |

6) TARTIŞMA

Metastatik kemik tümörleri iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonlarıdır. Kemik metastazı, uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta görülür. Kemik metastazı sıklıkla primer hastalığın takibi esnasında ortaya çıkar. Olguların %2-20'sinde, ilk başvuru anında kemik metastazı tespit edilmektedir.(23)

Tedavi sonrası takipte, lokal primer tümör kontrolüne rağmen bazen aylar, sıklıkla yıllar sonra metastaz meydana gelmektedir. Hangi kanser olgularında kemik metastazı meydana geleceği tam olarak bilinmemekle beraber bu sıklığı etkileyen değişkenler primer tümör büyüklüğü, evre pozitif lenf nodu gibi intrinsek faktörlerdir.(22,24)

Kemik metastazları sıklıkla aksiyel iskelette, özellikle de vertebra, pelvis ve femur boynunda yerleşir. Batson tarafından tariflenen vertebral ven sistemi, ince duvarlı ve etkili kapakçıkları olmayan bir sistemdir; yavaş sirkülasyon ve staz nedeniyle metastatik embolilerin yerleşmesi için uygun bir ortamdır. Bu emboliler öksürük ve ıkınma gibi karın içi basıncını artıran nedenlerle geriye, vertebralara doğru gidip vertebral kemik metastazlarını oluşturabilirler.(25,26)

Kemik metastazlarına yönelik yapılan çalışmaların hemen tümünde, kadınlarda en sık kemik metastazlarının görüldüğü tümör tipi meme kanseri, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserleridir.

Bizim çalışmamızda da metastazların sıklığı kadınlarda ve erkeklerde benzer niteliktedir.

Nükleer onkolojide, kemik sintigrafisinde metastatik kemik lezyonlarının benign olanlardan ayırımı sık karşılaşılan bir problemdir. Tc 99m işaretli difosfanatların tutulum mekanizması, kemik sorbsiyon ile kemiğin inorganik matrixindeki hidroksiapatit kristalleri tutulması esasına dayanır tutulumu asıl belirliyen osteoblastik aktivitedir.(27)Sensitivitesi metastazları gösterme açısından çok yüksektir. Kemik metastazlarında moleküler seviyede patolojiyi gösterebilir.(28) Ancak sensitivitesi bu kadar yüksek olmasına rağmen yalancı pozitif görüntülere yol açan bazı durumlardan dolayı spesifitesi o kadar yüksek değildir. Çünkü travma, osteoartritik değişiklikler, operasyon sonrası opere edilmiş bölgedeki değişikliklere bağlı aktivite tutulumları gibi pek çok olayda metastazlarla aynı

görütüyü verebilen aktivite tutulumları izlenmektedir. Yine vertebralarda ve eklem bölgelerinde görülen aktivite tutulumlarında metastazdan daha çok dejeneratif değişiklikler akla gelmekte ancak tereddüt oluşmaktadır. Sayılan bu sebeplerden dolayı MDP ile yapılan çalışmalarda metastazların belirlenmesi açısından spesifite düşmektedir.(30,31) Metastaz taramasında bu yalancı pozitifliklere yol açan ve tereddütlere sebep olan en sık nedenlerden biri dejeneratif değişikliklere bağlı artmış aktivite tutulumlarıdır. Çalışmamızda MDP kemik sintigrafisinin yetersiz kaldığı bu durumlarda yardımcı olabilecek ajanlar araştırıldı. Kemik sintigrafisinin spesifitesini artırabileceği düşünülen Tc-99m (V)-DMSA ile çalışma yapıldı.

Tc-99m (V)-DMSA yeni bir tümör radyofarmasötiği olarak ,1981 yılında Yokoyama ve arkadaşları tarafından uygulamaya konulduktan sonra, modüller tiroid kanseri, akciğer kanserinde, baş-boyun yumuşak doku tümörlerinde yaygın kullanım alanı bulmuştur. Tc-99m (V)-DMSA alkali pH ve düşük SnCl₂ konsantrasyonunda hazırlanan bir radyofarmasöftür. Ucuz ve kolay hazırlanabilen Tc-99m (V)-DMSA'nın tutulum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pentavalant teknesyum çekirdeğinde TcO₃⁺ ve TcO₄⁻³ bir denge halinde bulunur. İlkini stabil şelat formasyonu ile ilgili olduğu, ikincisinin ise yapısal olarak PO₄⁻³ iyonları ile benzediği varsayılmaktadır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, inkübasyon süresi boyunca kit içindeki TcO₄ / TcO₃ oranının Tc O₄ lehine arttığı iddia edilmiştir.(32,33) Biz de çalışmamızda, kit hazırlandıktan sonra, inkübasyon süresi boyunca kit içerisine O₂ gazı göndererek Tc O₄⁻³ oranını artırmaya çalıştık. Böylece; Tc-99m (V)-DMSA' nın başlıca tutulum bölgesi olan böbreklerdeki tutulumunu azaltmayı amaçladık.

Çalışmamızda primer tümörlü ve MDP kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu gösteren hastalara metastaz ayrıca tanısı açısından radyolojik tetkikler uygulanarak (X-ray, BT, MR) kesin tanıya gidildi. Daha sonra DMSA (V) sintigrafisi çekimleri yapıldı.

Hisataka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 37 kondrojenik tümörlü hasta MDP ve (V)-DMSA ile değerlendirilmiştir. Bunların 10'u kondrosarkom, 13'ü osteokondrom, 14'ü ise enkondrom tanısı ile takip edilmiştir. Bu hastalardan kondrosakomlu olanların hepsinde (V)-DMSA ile tutulum olmuş ve MDP ile aynı görüntüler elde edilmiştir. (%100 sensitivite bulunmuştur). Diğer 27 hastanın

(enkondromlu ve osteokondromlu) %55'inde V-DMSA ile aktivite tutulumu tespit edilmezken ancak %45'inde tutulum izlenmiştir. Böylece malign tümörlerde MDP ile (V)-DMSA arasında %100 benzerlik mevcuttan, benign kemik tümörlerinde (V)-DMSA tutulumu düşük olmuştur. Bu çalışma sonucuna göre, (V)-DMSA'nın malign-benign ayırımı yapılmasında faydalı olabileceği tespit edilmiştir.(34)

Vergara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid Hurthle cell ca'lı bir hastada V-DMSA sintigrafisi yapılmış ve tiroid lojunda tümöre uyan alanda aktivite tutulumu yanında MDP ile kemiklerde görülen yerlerde V-DMSA ile aynı görüntüler elde edilmiştir (35).

Denis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çeşitli malign tümörü olan 60 hasta V-DMSA ve MDP ile çalışılmış, her ikisi arasında çarpıcı bir şekilde benzer görüntüler elde edilmiştir (36).

Ancak Tc-99m-(V)DMSA sintigrafisi kemik metastazlarını kemik sintigrafisi ile aynı paralellikte göstermeyen çalışmalar da mevcuttur.

Clarke ve arkadaşları ile Lam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, kemik sintigrafisindeki metastazların %84-ile %94 oranında (V)-DMSA tutulum gösterdiği bildirilmiştir.

Lam arkadaşları Tc-99m-(V) DMSA'nın kimyasal bir değişime uğramaksızın kalsiyum fosfat bileşiklerine Tc-99m MDP'nin kemik mineral fazında bağlanmasından daha güçlü olarak bağlandığını göstermişlerdir. Bu nedenle Tc-99m (V)-DMSA'nın değişik kalsifiye depozitlere karşı Tc-99m MDP'den daha seçici olabileceği bildirilmektedir (37).

Yine Hisataka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tenosinoviyal giant cell tümörünün (V)-DMSA ile belirgin bir şekilde tutulduğu görülmüştür (38).

Kashyap ve arkadaşları 30 meme ca'lı hastada metastazları MDP ve V-DMSA ile değerlendirmişlerdir. 8 hastada her iki maddeyle aynı şekilde normal görüntüler elde edilmiş, kalan 22 hastanın tamamında MDP ile multipl iskelet metastazları tespit edilirken, bu hastaların 20'sinde V-DMSA ile aynı görüntüler elde edilmiş, 2'sinde ise elde edilememiştir. Bu 2 hastadan birisi vertebra kompresyon kırığı, diğeri de osteoartritik hastalığa sahipti. Yani metastatik bir durumu yoktu. Sonuç olarak bu çalışmaya dayanarak V-DMSA'nın MDP'ye yakın bir sensitiviteye ve daha fazla spesifiteye sahip olduğu söylenebilir (39).

Clarke ve arkadaşlarının 9 tiroid medüller ca'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, MDP ile 9 hastanın 4'ünde kemik metastazıyla daha fazla hastada kemik metastazı gösterebilmişlerdir. Sonuç olarak, tiroid medüller ca'da kemik metastazlarını gösterme açısından V-DMSA, MDP'ye göre daha üstündür (40).

Hirano ve arkadaşlarının akciğer ca'lı 31 hastada V-DMSA'nın primer tümörü göstermesinin yanısıra kemik metastazlarının da belirlenmesi açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir (41).

Yen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; incelenmesinde, V-DMSA sintigrafisinin, tüm vücut kemik sintigrafisine (MDP) benzer bir şekilde kemik metastazlarını gösterdiği ancak lokalizasyonunun iyi gösteremediği belirlenmiştir (42).

Bizim çalışmamızda, MDP ile kemik metastazı saptanan 31 bölgede, V-DMSA ile de benzer bulgular elde edildi. Bu sonuç literatürde bildiren sonuçlar ile uyumlu idi (43).

Ancak, her ne kadar bizim çalışmamızda % 100 sensitivite bulundu ise de literatürde daha düşük sensitiviteye sahip sonuçlar da mevcuttur (39,43).

Özellikle kotal bölge lezyonlarının karaciğer ve dalak aktivitesi nedeniyle tam olarak değerlendirilememesine bağlı yalancı negatif sonuçlar literatürde bildirilmektedir (39). MDP kemik sintigrafisinde incelenen metastazlarının büyük ölçüde V-DMSA sintigrafisi ile de tespit edilebilmesi, (V)-DMSA'nın tümör ve metastaz sahasında tutulum mekanizmasının fosfat iyonuna benzer nitelikte olduğu fikrini desteklemektedir (32,33).

Çalışmamızdaki amaçlardan birisi de MDP ile yapılan kemik metastazı taramasında yalancı pozitifliğe sebep olabilen dejeneratif değişikliklerin (V)-DMSA ile aktivite tutup tutmadığını göstermek ve bu yalancı pozitifliğin ekarte edilip edilmeyeceğini incelemektir. MDP kemik sintigrafisinde aktivite artışı şeklinde izlenip daha sonra radyodiagnostik yöntemlerle dejeneratif hastalık olduğu doğrulanan 20 lezyonun 15'inde (V)-DMSA aktivite dağılımı normal sınırlarda izlendi. Ancak 5 lezyonda artmış aktivite tutulumu mevcuttu. Bu bulgu literatürde bildirilen, (V)-DMSA'nın dejeneratif proseslerde tutulmadığı sonucu ile uyumsuz idi (39,45). Bu lezyonlar radyolojik ve klinik olarak incelendiğinde 2 olguda enflamatuvar değişiklikler, diğer 3 olguda ise ileri derecede osteoartrit hastalık

olduğu görüldü. Böylece bu bulgular enflamasyon ile karakterize dejeneratif lezyonlarda ve ileri osteoartritik patolojilerde pozitif Tc-99m (V)-DMSA tutulumu olabileceği kanısını doğruladı (44). Dejeneratif lezyonlarda Tc-99m (V)-DMSA'nın pozitif olduğu, ancak malign lezyonlara oranla daha düşük düzeyde tutulduğunu bildiren başka bir çalışma da mevcuttur (30). 20 dejeneratif lezyonun 15'inde (%75) normal (V)-DMSA sintigrafisi elde edilmesi diğer yandan Tc-99m (V)-DMSA sintigrafisinin MDP kemik sintigrafisine yardımcı ve sipesifitesini artırıcı bir tetkik olduğunu gösterdi. Diğer yandan (V)-DMSA sintigrafisi ile kemik metastazlarının araştırmasında, olgularda sık rastlanan dejeneratif proseslerde de yalancı pozitif sonuçlar elde edilebileceği görüşünde birleşildi (39,44).

Çalışmamızın amaçlarından birisi de, kemik metastazlarını görüntülerken, varsa aynı zamanda yumuşak doku metastazlarını da görüntüleyebilmektir. MDP ile bazı durumlar dışında yumuşak dokudaki metastazları göstermek mümkün olmamaktadır. Nitekim, çalışmamızda MDP ile sadece 3 hastada aktivitenin 2'sinde görüntülerin metastazla uyumlu olduğu diğer tetkiklerle desteklenmiştir. Halbuki (V)-DMSA ile yapılan görüntülemelerde 8 bölgede aktivitenin yumuşak doku tutulumu izlenmiştir. (3'ü MDP ile de tutulum gösteren aynı bölgelerdi.) Ancak, sadece (V)-DMSA ile tutulucu gösteren 5 bölgenin (meme ve akciğer dokusu) metastaz ya da nüks olduğu diğer tetkiklerle doğrulanabilmiştir.

Tc-99m (V)-DMSA'nın vücutta normal dağılım yerleri; meme dokusu, böbrekler, karaciğer ve nazal mukozadır (46). Bu özellikler, özellikle bizim çalışmamızda da (V)-DMSA ile tutulum gösteren (biri aynı zamanda MDP ile de) 3 bölgenin, yalancı pozitif sonuç olabileceği düşünülmüştür. Literatürde, bu konuyla ilgili daha önce yapılmış çalışmalar az sayıda olup, bizim çalışma sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Kobayashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada muhtelif yerlerinde yumuşak dokuda tümör olan 76 hasta (V)-DMSA ile değerlendirilmiş ve sonucunda (V)-DMSA'nın hemen hemen tüm sarkomlarda, metastatik karsinomlarda, high degree benign tümörlerde (extraabdominal desmoid tümörler, yüksek dereceli tümörler vb.) hemanjiomlarda, granülamatöz yumuşak doku lezyonlarında, düşük dereceli malign tümörlerde biriktiği tespit edilmiştir (47).

Vegara ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tiroid hurthle cell ca'lı bir

hastada V-DMSA'nın tümör bölgesinde birikim gösterdiği gözlenmiştir (35).

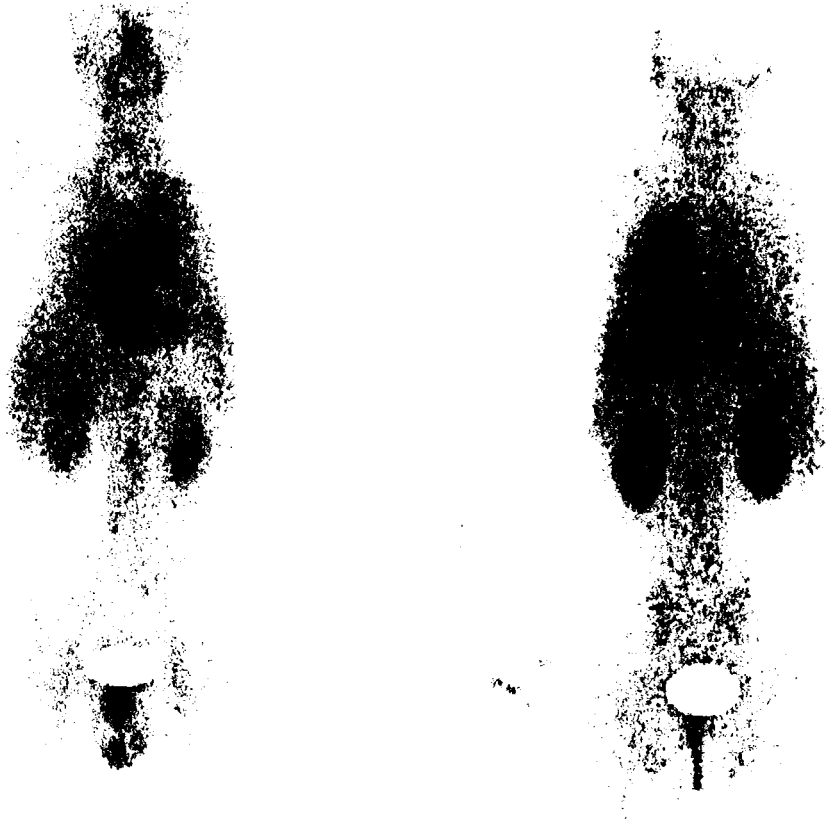
Denis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada muhtelif yerlerinde yumuşak doku tümörleri olan 60 hasta (V)-DMSA ile değerlendirilmiş ve (V)-DMSA'nın, medüller tiroid ca, malign fibröz histiyostoma, malign melanoma, osteojenik sarkom, kondrosarkom, Ewing sarkomu akciğer ca, meme ca'da tümör bölgesinde biriktiği bildirilmiştir (36,38)

Hirano'nun yaptığı bir çalışmada Akciğer ca'lı 3 hasta V-DMSA ile değerlendirilmiş ve %90'ında tümör bölgesinde aktivite birikimi bildirilmiştir (40).

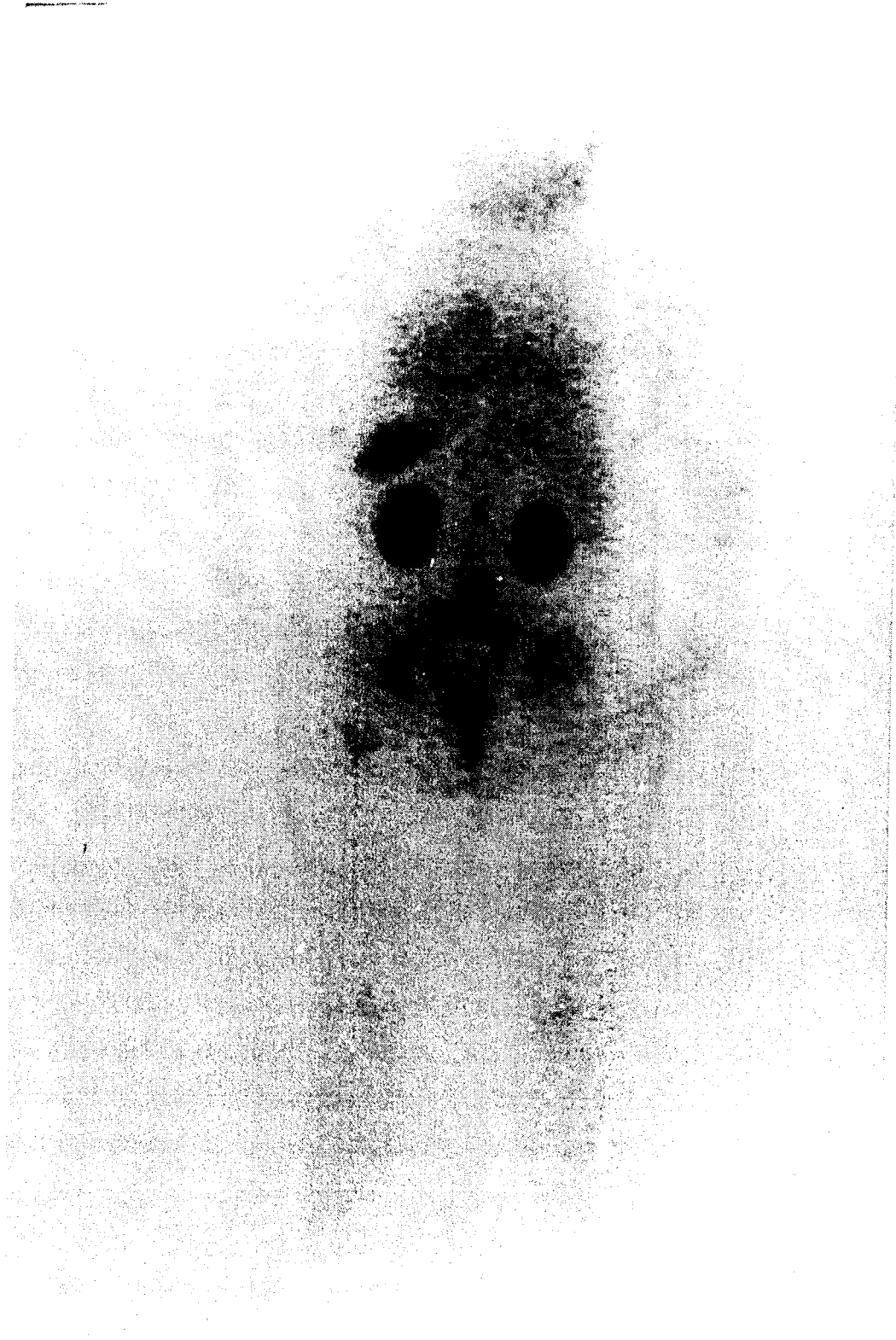
(7) SONUÇLAR

Bu bilgiler ışığında; (V)-DMSA sintigrafisinin primer tümörlü hastalarda kemik metastazı tespitinde ve dejeneratif patolojilerin ayırımında MDP kemik sintigrafisinin spesifitesini artırıcı rolü vardır. Ancak yalancı pozitif sonuçların da olabileceği akılda tutulmalıdır. (V)-DMSA sintigrafisi, karaciğer, dalak aktivitesi nedeniyle bazı kostal lezyonlarda yetersiz kalmaktadır. Bunun dışında, kemik metastazlarının tespitinde sensitivitesinin yüksek, kolay bulunabilir ve ucuz bir test olması nedeni ile primer malign tümörlü hastalarda kemik metastazlarının tespitinde tarama testi olarak kullanılabilir. (V)-DMSA sintigrafisi yumuşak doku metastazlarını gösterebilme açısından MDP'ye göre daha sensitif sonuçlar vermektedir.

Şekil 1-Primer Akciğer Ca' lı hastada (V)-DMSA sintigrafisinde akciğer tutulumu



Şekil 2- (V)-DMSA Sintigrafisinde dalak tutulumu



Şekil 3- Primer Akciğer Ca' lı hastada tüm vücut kemik sintigrafisi



KAYNAKLAR

- 1-Gold RH, Basset LW. Radyonuclide evaluation of skeletal metastases: Practical considerations. *Skeletal Radiol* 1986 ; 15:1-9.
- 2-Perez DJ, Powles DJ, Milan J et al. Detection of breast carcinoma metastases in bone. Relative merits of x-rays and skeletal scintigraphy. *Lancet* 1983; 2: 613-616.
- 3-Sutherland Decker and Cillery: Metastatic malignant lesions in bone. *Am J Cancer* 1952; 16:1457.
- 4-Schobinger et al. The arteriographic picture of metastatic bone disease. *Cancer* 1958, 11:1264.
- 5-Berattoni B, Canter JR, Mechanisms of cancer metastasis to bone. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986; 68:308-312.
- 6-Bedwinek JM, Perez C, Keys DJ. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. *Cancer* 1980;45:2725-2729.
- 7-Bishop HM, Blamey RW, Morris AT et al. Follow up patients with breast cancer. *Br J Surg* 1979; 66:752-754.
- 8-Blanco G, Holli K, Heikkinen M et al: Prognostic factors in recurrent breast cancer relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br J Cancer*,1990;62:142-146.
- 9- Glasko C.: The anatomy and pathways of skeletal metastases. *Bone metastasis* Boston. G.K. Holl medical Publishers 1981; 49-63

- 10-Howard I, Scher MD Yagoda A. Bone metastases, pathogenesis, treatment and rational use of resorption inhibitors. *Am Journal Med.* 1987;82 (Sup I.2A) : 6-20.
- 11-McAfee JG, Silberstein EB: Bone localization, Non-Osseous Uptake in Silberstein EB, McAfee JG (eds): *Differential Diagnosis in Nuclear Medicine.* McGraw-Hill, NY, 1984, pp 281-318.
- 12-Schulman L, Belin CA. Mineral and protein metabolism in osteolytic metastases. *JAMA* 1952; 148:1027.
- 13-Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F. Ca 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 2831 – 2834.
- 14-Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Evaluation of serum Ca 15-3 determination with CEA and TPA in the post – operative followup of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 64: 154-158.
- 15-Janicek MJ, Haves DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology* 1994; 192: 201-204.
- 16-Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare succesful systemic theraphy for bone metastases. *J Nucl Med*, 1998; 29: 1354 – 1359.
- 17-Sheve P, Wahl RL, Gross MD. Differentiation of Paget' s disease from osteoblastic metastases of prostate by FDG PET. *J Nucl Med* 1996; 37 (suppl): 27P.
- 18-Frank JA Ling A, Patronas NJ, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR* 1990; 155: 1043 – 1048.
- 19-Metha RC, Wilson MA, Perlman SB. False negative bone scan in extensive

- metastatic disease: CT and MR findings, *J. Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 717 – 719.
- 20-Kattapuram SV, Khuranasis, Scott JA, et al. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. *Skeletal Radiol* 1990; 19: 113-116.
- 21-Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *J Nucl Med.* 1993 ; 35:2191 – 2198.
- 22-Veghers O, Puttemans N, Urbain D, et al: Comparison of two Tc-99m (V)-DMSA preparations. *Appl Radiat Isot* 1987; 38 (1): 13-18.
- 23-Ryan PJ, Fogelman I: The bone scan: Where are we now? *Sem Nucl Med* 1995; 25:76-91.
- 24-Nicholson GL. Cancer progression and growth:autocrine growth mechanism to organ preference of metastasis. *Exp Cell Res* 1993; 204:171-180.
- 25-Algra PR, Heimans JJ, Valk J, et al. Do metastases in vertebrae begin in the body or the pedicles? Imaging study in 45 patients. *AJR* 1992; 158:1275-1279.
- 26-Delpassand ES, Garcia IR, Bhadkamkar V, et a. Value of SPECT imaging of the thoracolumbar spine in cancer patients. *Clin Nucl Med* 1995; 20:1047-1051.
- 27-Fogelman: Skeletal uptake of diphosphonates, a review. *Eur J Nucl Med* 1980; 5:473-476.
- 28-Egglı DF, Tulchinsky M. Normal planar bone scan in Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. (eds.) : *Skeletal Nuclear Medicine*. St Louis, Mo, Mosby, 1996, pp 22-42.

- 29-Carrera GF, Collier BD: A multimodality approach to bone imaging, Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L (eds) : Skeletal Nuclear Medicine, ST Louis, Mo, Mosby, 1996; pp 72-84.
- 30-Lam ASK, Kettle A, O' Doherty MJ, et al. Pentavalent Tc-99m (V)-DMSA imaging in patients with bone metastases. Nucl Med Commun; 1997; 18:907-914.
- 31-Jacopson AF. Bone scanning in metastatic disease, in Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L (eds) : Skeletal Nuclear Medicine, St. Louis, Mo, Mosby, 1996; pp 86-123.
- 32-Ohta H, Yamamoto K, Endo K, et al. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. J Nucl Med 1984; 25: 323-325.
- 33-Hirano T, Otake H, Yoshida I, et al. Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent Tc-99m (V)-DMSA. J Nucl Med 1995; 36:202-207.
- 34-Kobayashi H, Kotoura Y, Hasona M. Diagnostic value of Tc-99m (V)-DMSA for chondrogenic tumors with positive Tc-99m MDP uptake on bone scintigraphy. Clin Nucl Med. 1995 ; 20 : 361-4.
- 35-Vergara E, Lastoria S, Varella P. Tc-99m (V)-DMSA uptake in hurthle cell tumor of thyroid. Nucl Biol Med 1993; 37:65-8.
- 36-Wolfrank D, Schelstraete K, Small F. Analogy between tumor uptake of Tc-99m (V)-DMSA and Tc-99m MDP. Clin Nucl Med 1989; 14 : 588-93.
- 37-Lam ASK, Pancher MRB, Blower PJ. In vitro and in vivo studies with pentavalent technetium-99m dimercaptosuccinic acid. Eur J Nucl Med. 1993; 34 : 1745 -7.

- 38-Kobayashi H., Harumi S, Makoto H. Scintigraphic evaluation of tenosynovial giant cell tumor using Tc-99m (V)-DMSA. J Nucl Med. 1998; 42 : 364-9.
- 39-Kashyap R, Babbar A, Sahai I. Tc-99m (V)-DMSA imaging a new approach to studying metastases from breast carcinoma. Clin Nucl Med. 1988; 29 : 33 – 8.
- 40-Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P. Tc-99m (V)-DMSA, (131 – I) MIBG, and Tc-99m MDP an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. J Nucl Med. 1988 ; 29 : 33-8.
- 41-Hirano T, Otake H, Yashido I. Primary lung cancer SPECT imaging with Tc-99m (V)-DMSA. J Nucl Med 1995; 35: 202-7.
- 42-Yen TC, King K, Yang A. Comparative radionuclide imaging of metastatic insular carcinoma of the thyroid: Value of Tc-99m (V)-DMSA. J Nucl Med 1996 ; 37 : 78-80.
- 43- Jeghers O, Puttemans N, Urbain D. Tc-99m (V)DMSA uptake by metastatic Carcinoma of the prostate. J Nucl Med 1986; 27: 1223-1224.
- 44-Ohta H, Endo K Fujita T. Imaging of soft tissue tumor seeking agent Clin Nucl Med 1992; 17: 119-122.
- 45-Şahin M, Başoğlu T, Bernay İ, et al. Evaluation of metastatic bone disease with pentavalent Tc-99m dimercaptosuccinic acid: A comparison with whole-body scanning and 4/24 hour quantitation of vertebral lesions. Nucl Med Commun 2000; 21: 251-258.
- 46-Nakamoto Y, Sakahara H, Kobayashi H et al, Tc-99m (V) DMSA : normal accumulation in the breasts. Eur J Nucl Med 1997; 124: 1146-1148.

47-Kobayashi H, Sakahara H. Soft tissue tumors: Diagnosis with Tc-99m (V) DMSA scintigraphy. Radiology 1994; 190 :227-31.