

معرفی و ارزیابی اسکن TC-99m (V) DMSA در تشخیص متاستازهای کارسینوم مدولر تیروئید

دکتر محسن ساغری*، دکتر مهستی عموی*، دکتر رضا نجفی**،
آقای غلامعلی شعبانی**، دکتر فاطمه اصفهانیان†

* مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
** مرکز تحقیقات هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران
† بخش غدد بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

چکیده

بیست و یک بیمار مبتلا به کارسینوم مدولر تیروئید و پس از عمل جراحی مورد مطالعه آینده‌نگر قرار گرفتند. از کلیه بیماران اسکن تمام بدن با TC-99m (V) DMSA به عمل آمد. در مجموع، ۱۳ اسکن غیرطبیعی و ۶ اسکن مشکوک وجود داشت. از آنجا که در تعدادی از بیماران، اثبات قطعی بیماری بوسیله روشهای دیگر مقدور نبود، لذا ۷ بیمار در مطالعه حاضر وارد گردیدند. اکثر این بیماران بدون علامت بودند. در ۶ بیمار افزایش سطح کلسی تونین سرم وجود داشت و در یک بیمار کلسی تونین سرم اندازه‌گیری نشده بود. در اسکن تمام بدن با TC-99m (V) DMSA کلیه بیماران جذب غیرطبیعی مشاهده گردید که در گردن (۳ مورد)، مדיاستن (۵ مورد)، استخوان (۲ مورد)، کبد (۱ مورد) و لیه‌ای تیروئید (۲ مورد) مشاهده گردید. در این بررسی مقدماتی که با کیت تولید شده در ایران انجام شد، مشخص گردید که در بیماران با کارسینوم مدولر تیروئید که افزایش کلسی تونین سرم را نشان می‌دهند، می‌توان از اسکن TC-99m (V) DMSA برای لوکالیزه نمودن ضایعات متاستاتیک استفاده کرد.

مقدمه

(۱). درمان قطعی آن جراحی است که بصورت تیروئیدکتومی توتال همراه دیسکسیون مرکزی گردن (Central Neck Dissection) برای staging بیماری و جلوگیری از عود متاستاز لوکال انجام می‌شود (۲). پس از عمل جراحی می‌توان بیماری را با اندازه‌گیری پیاپی کلسی تونین سرم (بازال و یا با انجام تست تحریکی پنتاگاسترین) پی‌گیری کرد. همچنین برای بیماری‌یابی (Screening) مراحل سبب کلینیکی MTC (هیپرپلازی سلولهای پارافولیکولر پره‌مالیگنانت و کارسینوم متاستاتیک) در افرادی که در معرض خطر ابتلا به سندرم MEN-2 می‌باشند، می‌توان از اندازه‌گیری کلسی تونین سرم استفاده کرد. معمولاً افزایش سطح کلسی تونین سرم نشانگر

کارسینوم مدولر تیروئید (MTC) Medullary Thyroid Carcinoma ۱-۲ درصد کل موارد کارسینوماهای تیروئید را شامل می‌شود و به آسانی به لنفاتیک غده تیروئید حمله می‌کند و به سایر نواحی تیروئید و غدد لنفاوی ناحیه‌ای و پری‌کپسولار گسترش می‌یابد. همچنین از طریق خون به نواحی دوردست بخصوص ریه، کبد و استخوان متاستاز می‌دهد. MTC دارای ویژگیهای خاصی می‌باشد که عبارتند از: منشأ آن سلولهای پارافولیکولر می‌باشد، هورمون کلسی تونین را ترشح می‌کند، غالباً همراه یکی از سندرمهای پارا آندوکراین دیده می‌شود و در ۲۰٪ موارد ممکنست بصورت خانوادگی و در قالب سندرم MEN-2 تظاهر یابد

ندول تیروئید و بزرگی غدد لنفاوی گردنی و با تشخیص نهائی MTC تحت عمل جراحی توتال تیروئیدکتومی و دیسکسیون رادیکال گردنی قرارگرفت و هنگام مراجعه، شکایت خاصی نداشت ولی در سؤالات دقیق تر، خستگی زودرس و گرفتگی گاهگاهی صدا را بیان می کرد. میزان کلسی تونین سرم وی بیش از 1000Pg/ml بود. در اسکن تمام بدن با DMSA (V) TC-99m، نواحی متعدد جذب کانونی در گردن و مدیاستن مشخص گردید (شکل ۱). اسکن استخوان از نظر وجود متاستاز منفی بود. سی تی اسکن قفسه سینه بیمار که پس از ۱۰ ماه انجام شد، وجود توده در مدیاستن را تأیید کرد. شرح عمل توراکتومی بیمار بصورت گرفتاری فضای پاراتراکئال چپ از گردن تا مدیاستن و بصورت توده سفت و ثابت شده به تراشه بود. آسیب شناسی مربوط به توده گردنی و بیوپسی جراحی توده مدیاستن بیمار، وجود ضایعات متاستاتیک MTC در گردن و مدیاستن را اثبات کرد.

بیمار دوم، آقای ۳۶ ساله ای بود که ۲ ماه قبل از مراجعه بعلت بزرگی منتشر تیروئید تحت عمل جراحی قرارگرفت و در شرح عمل، تیروئید بسیار بزرگ و سفت همراه گسترش به مدیاستن گزارش شده بود که با توجه به سفتی، چسبندگی و خونریزی، امکان رزکسیون کامل تیروئید وجود نداشته است. بیمار هنگام مراجعه علامتی نداشت ولی کلسی تونین سرم — بیش از 1000Pg/ml بود. در اسکن DMSA (V) TC-99m، جذب در هر دو لب تیروئید همراه با کانون جذب در طرف راست مدیاستن مشاهده شد. علاوه براین افزایش جذب غیرطبیعی در یک مهره سینه ای دیده شد که در اسکن استخوان همان ناحیه، نکته غیرطبیعی ملاحظه نگردید. سی تی اسکن قفسه سینه پهن شدن مدیاستن و توده در ناحیه پاراتراکئال راست را مشخص کرد. در سی تی اسکن لوکالیزه مهره یازدهم سینه ای، ناحیه سگمنتال تراپکوله و اسکلو تیک وجود داشت. متأسفانه امکان بیوپسی از مهره بیمار میسر نشد. دو ماه بعد بعلت دیسترس تنفسی ناشی از توده مدیاستن برای بیمار تراکتوتومی اورژانس انجام گشت. در پیگیری آزمایشات وی افزایش VMA ادرار و کلسیم سرم مشخص و تشخیص نهائی بیمار، سندرم MEN-2 بود.

عود بیماری / مراحل ساب کلینیکی بیماری است. لذا در بیمارانی که تحت جراحی قرارگرفته اند، تلاش برآن خواهد بود که پس از لوکالیزه نمودن ضایعات متاستاتیک احتمالی اقدامات درمانی را تکمیل کرد. MTC به علت ماهیت سلولی، قابلیت جذب ید را ندارد. لذا نمی توان از ید رادیواکتیو (I-131) که رادیوداری مورد استفاده رایج در کانسره های تمایز یافته تیروئید می باشد، بهره جست. Ohta و همکاران (۳) نخستین بار، اسکن DMSA (V) TC-99m را برای تصویربرداری تومورها و بخصوص MTC معرفی کردند. طی مطالعات مختلف، این اسکن نتایج موفقیت آمیزی را برای بررسی ضایعات متاستاتیک MTC نشان داده است (۴ و ۵) مطالعه حاضر در مورد ۷ بیمار مبتلا به کارسینوم مدولر تیروئید و پس از عمل جراحی می باشد که پس از انجام اسکن DMSA (V) TC-99m، مورد ارزیابی کامل قرارگرفته اند. مطالعه فوق از این نظر حائز اهمیت است که اولاً "نخستین مطالعه ای انجام شده در ایران می باشد، ثانیاً" کیت مورد استفاده، در ایران تولید شده است، ثالثاً" در یک مطالعه آینده نگر، نقش اسکن مذکور را برای تعیین مشی درمان (Management) بیماران مبتلا به MTC بررسی می کند.

روش انجام مطالعه

ابتدا کیت لیوفیلیزه DMSA (V) TC-99m، توسط بخش تحقیقات هسته ای سازمان انرژی اتمی تولید گردید. در مدت یکسال، بیست و یک بیمار با تشخیص MTC پس از تیروئیدکتومی / لیکتومی به مؤسسه تحقیقات پزشکی هسته ای ارجاع شدند.

دراکثریت بیماران، سطح کلسی تونین سرم اندازه گیری گشته بود که افزایش غیرطبیعی داشت. دو ساعت پس از تزریق $15-20$ میلی کوری DMSA (V) TC-99m، از کلیه بیماران اسکن تمام بدن تهیه گردید. از آنجا که در تعدادی از بیماران، اثبات قطعی بیماری بوسیله روشهای دیگر مقدور نبود، لذا ۷ بیمار در مطالعه حاضر وارد شدند.

گزارش موارد بررسی شده

بیمار اول، آقای ۳۵ ساله ای بود که ۶ سال قبل بعلت

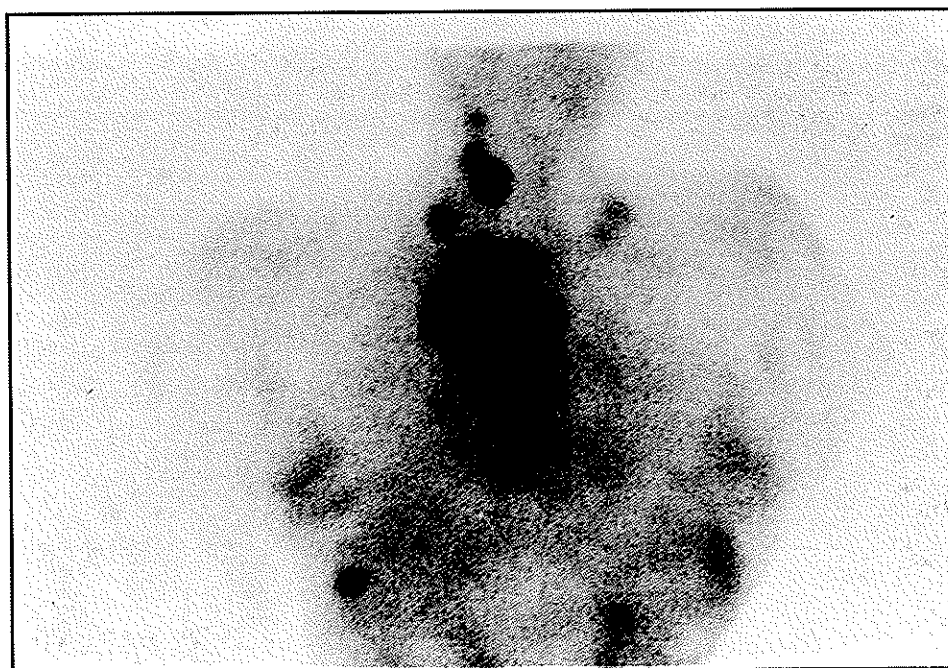


شکل ۱. در اسکن DMSA (V) TC-99m بیمار اول، کانونهای متعدد افزایش جذب در گردن و مدیاستن دیده می‌شود.

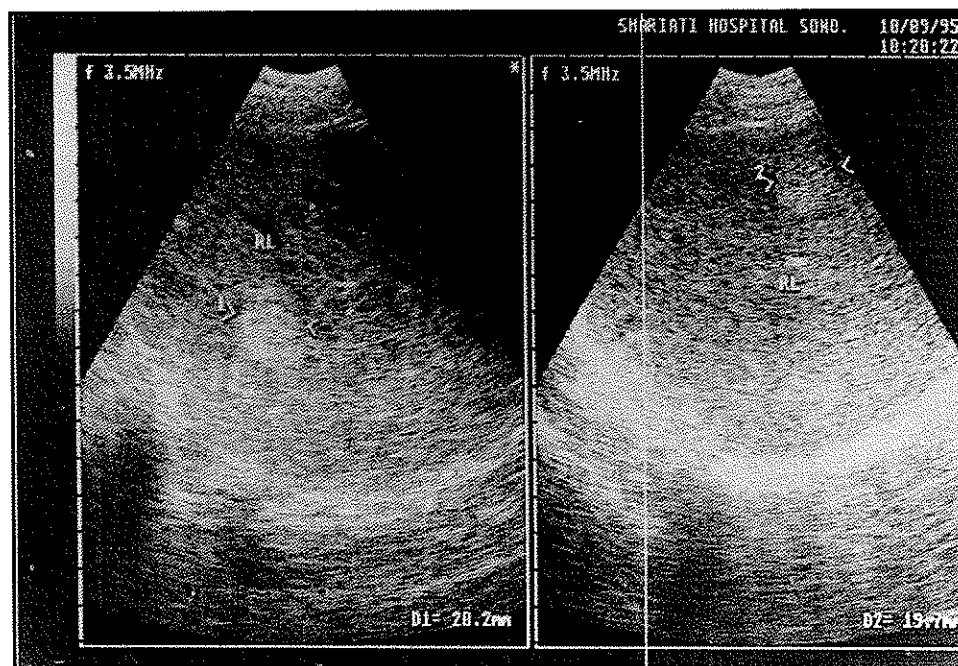
لب راست کبد ملاحظه شد. (شکل ۲-ب). اسکن RBC از نظر وجود همانژیوم کبیدی منفی بود. سی تی اسکن توراکس، توده بزرگ مدیاستن را مشخص کرد (شکل ۲-ج). بیمار چهارم، آقای ۳۸ ساله‌ای بود که چهار ماه قبل بعلت وجود ندول تیروئید و با تشخیص نهائی MTC، تیروئیدکتومی ساب‌توتال شد. بیمار در هنگام مراجعه شکایت خاصی نداشت ولی در معاینه یک سفتی با حدود نامشخص در ناحیه سوپراسترنال لمس می‌شد. بیمار وجود سنگهای متعدد کلیه را از ۲ سال قبل از مراجعه ذکر می‌کرد. کلسی تونین سرم ۷۵۰ pg/ml بود. در اسکن TC-99m (V) DMSA، جذب کانونی در ناحیه سوپراسترنال مشاهده گردید. آسیب شناسی مربوط به توده فوق، ضایعه متاستاتیک MTC را نشان داد.

بیمار پنجم خانم ۵۱ ساله‌ای است که یک سال قبل بعلت ندول بدخیم تیروئید و با تشخیص نهائی MTC تحت عمل جراحی تیروئیدکتومی توتال قرار گرفت. بیمار در هنگام مراجعه از درد فقرات گردنی تحتانی و درد طرف راست لگن شکایت داشت. کلسی تونین سرم ۳۵۰ pg/ml بود. در اسکن تمام بدن با I-131، باقیمانده بافت تیروئید در طرف راست مشاهده گردید (شکل ۲-الف). در سونوگرافی کبد، نواحی هپراکو در

بیمار سوم، خانم ۲۹ ساله‌ای است که در سال ۶۶ با تشخیص MTC تحت جراحی تیروئیدکتومی توتال، دیسکسیون رادیکال گردن و لنفادنکتومی قرار گرفته بود و طی مدت ۵ سال به علت عود مکرر توده‌های گردنی، چندین بار جراحی شده و شش سال پس از تشخیص اولیه بیماری، مبتلا به اسهال مزمن شد. آخرین آزمایش کلسی تونین وی مربوط به ۳ سال قبل و بیش از ۱۰۰۰ pg/ml بود. در اسکن MIBG 1-131 بیمار که مربوط به سال ۷۰ می‌باشد، نکته غیرطبیعی دیده نشد ولی در اسکن تالیم، نواحی متعدد جذب در گردن و مدیاستن مشاهده گردید. سی تی اسکن شکم در سال ۷۱، یک ضایعه هیپودانس در محیط کبد و خلف لب راست همراه با enhancement (بعد از تزریق کنتراست) و یک ضایعه هیپودانس دیگر در لترال لب راست ولی بدون enhancement دیده شده است. در هنگام مراجعه تنها شکایت بیمار اسهال بود که با مصرف دیفنوکسیلات، بهبودی نسبی یافته است. چندین غده لنفاوی در طرف راست و چپ گردن لمس شد. در اسکن TC-99m (V) DMSA نواحی متعدد جذب کانونی در گردن، طرف چپ مدیاستن و دو کانون در قدام و خلف لب راست کبد مشاهده گردید (شکل ۲-الف). در سونوگرافی کبد، نواحی هپراکو در



شکل ۲-الف. در اسکن DMSA (V) TC-99m نواحی متعدد جذب در گردن و مדיاستن دیده می شود. یک ناحیه کانونی نیز در قدام لب راست کبد به چشم می خورد.



شکل ۲-ب. در سونوگرافی کبد بیمار، نواحی هیپراکو در لب راست کبد مشاهده می شود.

نتایج

در این مطالعه ۷ بیمار با تشخیص MTC و پس از عمل جراحی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

چهار بیمار مرد و سه بیمار زن بودند متوسط سن در هنگام تشخیص بیماری ۴۱ سال و بیماران در گروه سنی ۲۹-۳۵ سال قرار داشتند. در یک بیمار تشخیص قطعی، سندرم MEN-2 بود (بیمار شماره ۲). پنج بیمار بدون علامت بودند. در ۵ بیمار افزایش سطح کلسی‌تونین سرم وجود داشت و در دو بیمار کلسی‌تونین سرم اندازه‌گیری نشده بود. در اسکن تمام بدن با DMSA (V) TC-99m جذب غیرطبیعی در کلیه بیماران مشاهده گردید. نواحی افزایش جذب در گردن (۳ بیمار)، مدیاستن (۵ بیمار)، استخوان (۲ بیمار)، کبد (۱ بیمار) و لبه‌های تیروئید (۲ بیمار) بودند. مشخصات بیماران همراه یافته‌های سنتی گرافیک و تأییدکننده در جدول ۱ خلاصه شده است.

بحث

کارسینوم مدولر تیروئید یک تومور نادر می‌باشد ولی مشابه کارسینوم فولیکولر تیروئید سیر طولانی دارد و بیمار با وجود متاستاز دوردست، غالباً چندین سال بعد از تشخیص اولیه، زندگی می‌کند. بعلت تمایل بیماری برای متاستاز به کبد، ریه، استخوان و غدد لنفاوی سرویکال و مدیاستن، از رادیوداروهای متعدد برای کشف ضایعات متاستاتیک استفاده شده است. (جدول ۲)

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اسکن DMSA (V) TC-99m روشی مناسب برای یافتن ضایعات متاستاتیک می‌باشد. گرچه مکانیسم جذب کاملاً مشخص نشده است، عده‌ای معتقدند DMSA قلیایی (TcO₄) از نظر ساختمانی آنالوگ یون فسفات (PO₄) است، لذا این رادیودارو در تومورها بخصوص در MTC تجمع می‌یابد که کلسیفیکاسیون و آمیلوئیدوز در آن به وفور یافت می‌شود (۶). عده‌ای دیگر، علت لوکالیزاسیون را غیراختصاصی می‌دانند (۷).

این بررسی مشخص کرد که DMSA (V) TC-99m می‌تواند در محل عود MTC جذب شود. اهمیت مطالعه فوق در آن بود که اکثر بیماران بدون علامت بودند. بعبارت دیگر، اسکن فوق می‌تواند ضایعات کوچکتری را نشان دهد که برای بیمار علامتی ایجاد نکرده باشد.

علاوه بر این، برای ارزیابی کفایت درمان می‌توان از اسکن بعد از عمل جراحی مجدد استفاده کرد. در مورد بیمار هفتم، اسکن قبل و بعد از عمل، عدم کفایت جراحی را نشان داد.

در بیمارانی که ضایعه قابل لمسی ندارند، برای بیوپسی ضایعه می‌توان از این تکنیک همراه با مشخص کردن دقیق کانون جذب بهره جست. همچنین می‌توان پس از مشخص کردن MTC باقیمانده، استراتژی عمل جراحی را بطور مؤثر تعیین نمود.

جدول ۲- توموستی‌گرافی در MTC

Oragn Specific imaging	* تصویربرداری از ارگان خاص TC-99m MDP -۱ TC-99m SC -۲
non-specific tumor imaging	* تصویربرداری غیراختصاصی ۱- تالیم ۲- DMSA (V) TC-99m ۳- PET (F-18 FDG)
tumor-type specific imaging	* تصویربرداری اختصاصی از تومور ۱- I-131 MIBG ۲- I-131 anti CEA MoAb

اقتباس از مأخذ ۶

جدول ۱- مشخصات بیماران

نتیجه	روشهای تأییدکننده	جذب در اسکن TC-99m(N)DMSA	کلسی توپزین سرم (Pg/ml)	وجود علائم بالینی هنگام مراجعه	زمان پس از تشخیص اولیه بیماری	سن هنگام تشخیص بیماری	جنس	بیمار
ضایعات مناساتیکی	بیروسی جراحی	گردن و مدیاستن	>۱۰۰۰	+	۶ سال	۳۵	مرد	۱
مطابق	سی تی اسکن توراکس	لبهای تیروئید + مدیاستن	>۱۰۰۰	-	یکماه	۳۶	مرد	۲
مطابق	سی تی اسکن استخوان	مهره						
مطابق	سی تی اسکن توراکس	گردن و مدیاستن	>۱۰۰۰	-	۸ سال	۲۹	زن	۳
مطابق	سی تی اسکن و سونوگرافی کبد	کبد						
ضایعه مناساتیکی	جراحی	سوپرا استرنال	۷۵۰	-	۲ ماه	۳۸	مرد	۴
مطابق	۱-۱۳۱ اسکن استخوان	لب راست تیروئید فتحات توراسیک و لوپهار	۳۵۰	+	یکسال	۵۱	زن	۵
مطابق	سونوگرافی گردن	گردن و مدیاستن	>۱۰۰۰	-	۴ سال	۵۳	زن	۶
ضایعات مناساتیکی	جراحی و بیروسی جراحی	گردن و مدیاستن	-	-	۱۶ سال	۴۸	مرد	۷

خلاصه

تجربه ما با DMSA (V) TC-99m از نظر علمی و برای پیگیری بیماران با افزایش کلسی تونین سرم بسیار مفید بوده و نتایج خوبی را نشان می‌دهد. لذا ما معتقدیم در بیمارانی که با تشخیص MTC تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند و افزایش کلسی تونین سرم را نشان می‌دهند، نخستین اقدام تشخیصی، انجام اسکن تمام بدن با DMSA (V) TC-99m و برای لوکالیزه کردن ضایعات متاستاتیک احتمالی می‌باشد. سپس برای تأیید تشخیص و مشخص نمودن جزئیات

آناتومیک ضایعه، می‌توان از سی تی اسکن، MRI، سونوگرافی، اسکن استخوان و ... استفاده کرد.

قدردانی - از آقای دکتر پرویز دریائی متخصص جراحی در انستیتو کانسر که با ما همکاری نمودند، سپاسگزاریم.

منابع

- 1) Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW(ed). Williams textbood of endocrinology. Saunder. 1992; 469.
- 2) Grauer A, Raue F, Gagel RF. changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. Endocrin metab clin N Am. 1990; 19: 613.
- 3) Ohta H, Yamamoto K, Endo K, et al. A new imaging agent for medullary carcinoma of the theyroid. J Nucl Med. 1984; 25: 323.
- 4) Clarke S, Lazarus C, Maisey M. Experience in imaging Medullary thyroid Carcinoma using TC-99m (V) DMSA. Henry Ford Hosp Med J. 1989; 37: 167.
- 5) Guerra UP, Pizzocaro C, Terzi A. New tracers for the imaging of Medullary Thyroid Carcinoma. Nucl Med Commun. 1989; 10: 285.
- 6) Thrall JH, Ziessman HA(ed). Nuclear Medicine: The Requisites. USA. Mosby, 1995; 172.
- 7) Watkinson JC, Allen S, Higgins M, et al. Subcellular biodistribution of TC-99m (V) DMSA in squamous carcinoma: a comparitive study in humans and in an animal tumor model. Nucl Med Commun. 1990; 11: 547.