

## Osteosarkomun sintigrafik değerlendirilmesi

Dündar Sabah<sup>(1)</sup>, Mustafa Ünlü<sup>(2)</sup>, Gülçin Başdemir<sup>(3)</sup>, Zehra Balkan<sup>(4)</sup>, Güven Yücutürk<sup>(5)</sup>

*Bu çalışmada kemik sintigrafisinin osteosarkomlu olgularda değişik uygulama sonuçları incelendi. Osteosarkomlu 21 olgunun tamamına teknik 3 fazlı <sup>99m</sup>Tc MDP şeklinde uygulandı ve tümör ekstansiyonu, neoadjuvant kemoterapinin etkinliğinin saptanması, kemik metastazlarının görüntülenmesi ve ayırıcı tanı ile ilgili bulgular tartışıldı. Standart ilgi alanı kullanılarak lezyonlu alan / normal doku zaman aktivite eğrileri çizildi. Mean değerler osteosarkomlu olgularda  $5.4 \pm 2.1$ ; kontrol grubu olarak seçilen 9 osteomyelit, 15 benign iskelet sistemi tümörü ve 5 adet travmatik kırıkta  $1.56 \pm 0.8$  olarak saptandı. Patolojik piyesler üzerinden yapılan direkt ölçümler, sintigrafik tetkiklerle elde edilen değerlerle karşılaştırıldı. Sintigrafik ölçümlerin daha uzun olmasına karşın değerler arasında % 98 oranında korelasyon olduğu görüldü. Klasik olarak tanımlanan osteosarkom paterni olguların 18'inde gözlemlendi. Neoadjuvant kemoterapi uygulanan 3 olguda kemoterapinin etkisini saptamak amacıyla uygulanan doğru sonuç vermede diğer görüntüleme tekniklerine göre daha üstün olduğu saptandı.*

**Anahtar kelimeler:** Malign kemik tümörleri, osteosarkoma, kemik sintigrafileri

### Scintigraphic evaluation of osteosarcoma

*Scintigraphic evaluation of osteosarcoma were assessed in 21 cases. <sup>99m</sup>Tc MDP three phase bone scintigraphy were applied to all patients for the aim of determining the tumor extend, bone metastases and making differential diagnosis. Using standart range of interest (ROI), time activity curves of involved and intact sides were calculated in the patients with osteosarcoma and 29 cases with various benign bone pathologies. Mean value of involved site to intact side in osteosarcoma and benign cases were  $5.4 \pm 2.1$  and  $1.56 \pm 0.8$  respectively. In the operated 9 cases, lesion extent estimated by bone scintigraphy were found to be greater but well correlated with specimen measurements,  $r: 0.98$ . Classical scintigraphic pattern of osteosarcoma was observed in 18 cases. Chemotherapy response was also evaluated in 3 cases using 3 phase scintigraphy and SPECT imaging. Time activity curves which were obtained before and after the chemotherapy, reflected the effect of therapy very accurately when compared with other imaging modalities.*

**Key words:** Bone neoplasms, osteosarcoma, bone scintigraphy

Malign kemik tümörlerinde sintigrafi değişik nedenlerle kullanılmaktadır (11). Önceleri yalnızca klasik olarak <sup>99m</sup>Tc MDP ile ve tek fazlı yapılan sintigrafik tetkiklere daha sonra 3 faz tekniği geliştirilmiştir. Günümüzde ise bu konuda immünosintigrafik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (5, 14).

Osteosarkomlu olgularda kemik sintigrafisi değişik amaçlarla kullanılabilir. Tümörün kemik ekstansiyonunun saptanmasında, skip metastazların görüntülenmesinde, metastatik kemik odaklarının saptanmasında neoadjuvant kemoterapinin etkinliği konusunda karar vermede, pulmoner metastazların görüntülenmesinde ve kemiğin diğer malign tümörleri ile ayırıcı tanısında kemik sintigrafisinden yararlanılabilir (16).

Osteosarkomda kullanılan sintigrafik tetkiklerde klasik bir radyofarmasötik olan <sup>99m</sup>Tc MDP'nin yanı sıra <sup>67</sup>Ga, <sup>201</sup>Thalium de sıklıkla kullanılmaktadır (13). Çalışmamız 21 osteosarkom olgusunda <sup>99m</sup>Tc MDP ile 3 fazlı olarak uyguladığımız sintigrafik tetkiklerin yukarıda belirtilen değişik uygulama alanlarında ki değerini araştırmaya yöneliktir.

### Hastalar ve yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve haftalık tümör konseyince değerlendirilen 21 osteosarkom olgusuna <sup>99m</sup>Tc MDP ile 3 fazlı kemik sintigrafisi uygulandı. 21 olgunun 11'i erkek, 10'u kadındı. En genci 4, en yaşlısı 23 yaşında mean yaş 16 idi. Olguların 20'sinde tanı tru-cut biyopsi ile, korteksi sağlam olan bir olguda ise açık biyopsi ile konmuştur.

Patolojik incelemelerin tamamı fakültemiz Patoloji Anabilim Dalımızda ve tümör konseyine aktif olarak katılan patologlar tarafından yapıldı.

3 faz tekniği: Olgunun yaşı gözönüne alınarak, 10-20 mCi <sup>99m</sup>Tc MDP ilgililenilen lezyon bölgesi odaklanarak, bolus tarzında intravenöz enjeksiyonla verildi. 1/2-1 saniyelik 80-120 görüntü alınarak bu görüntülerde, tümör alanı ve simetrik sağlam taraftan aynı boyuttaki ilgi alanı çizilerek zaman aktivite eğrileri elde edildi. 3'üncü ve 5'inci dakikalarda aynı bölgenin minimum 500 Kcount statik blood-pool görüntüleri alındı. Enjeksiyondan 3 saat sonra ise geç faz tüm vücut kemik görüntüleme yapıldı. Görüntüleme-

(1) Ege Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) Ege Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yard. Doçent Dr.

(3) Ege Üniv. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(4) Ege Üniv. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

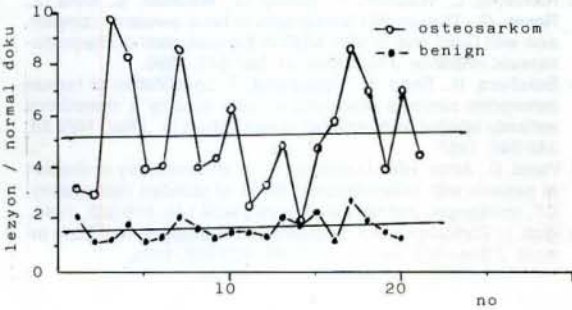
(5) Ege Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Profesör Dr.

de düşük enerjili genel amaçlı kolimatör kullanıldı ve  $^{99m}\text{Tc}$  MDP için 140 keV de % 20'lik pencere açıldı. Gerek görülen olgularda tümör bölgesi, düşük enerjili, çok yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile de görüntüledi. Lezyonların yumuşak doku-kemik ilişkisinin ayrıntılı olarak saptanması gereken durumlarda 24'üncü saat geç imajlardan yararlanıldı.

Neoadjuvant kemoterapi uygulanan olgularda ise tümör boyutlarının ve tümör içi nekroz alanlarının daha iyi saptanabilmesi için Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT), uygulandı. SPECT çalışmasında gamma kamera ile 360°'lik dairesel eksende 6° de bir 20 saniyelik veri toplama tekniği uygulandı. 64x64 matrikste elde edilen ham görüntülere  $^{99m}\text{Tc}$  için üniformite düzeltmesi uygulanıp modifiye Sheep-Logan filtresi ile filtre edildikten sonra 1 piksel kalınlığında (5,6 mm) transaksial, sagittal ve koronal kesitler elde edildi. Tümör boyutları ise büyütme faktörü göz önünde tutularak bilgisayar programı yardımıyla ölçüldü. 9 olguda sintigrafik çalışmalardan elde edilen sonuçlar ameliyat sonrası patolojik piyeste karşılaştırıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Students'-t testi ve regresyon+korelasyon analizleri kullanıldı.

## Bulgular

Olguların sintigrafik incelenmesinin ilk fazı olan radyonüklit anjiyografi imajlarından oluşturulan zaman aktivite eğrilerinde, osteosarkomlu bölgenin vaskülarizasyonunun simetrik bölgeye oranla  $5.4 \pm 2.1$  range; min. 2.3, max. 10.5 kat artmış olduğu saptandı. Kontrol gurubu olarak değerlendirilen 9 osteomyelit, 15 benign iskelet sistemi tümörü ve 5 adet travmatik kırıkta bu oranın  $1.56 \pm 0.8$  olduğu görüldü. Kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ( $p < 0.005$ ) görüldü. Osteosarkomlu ve kontrol gurubunda yer alan diğer olguların lezyon / normal doku zaman aktivite oranları Şekil 1'de verilmiştir.



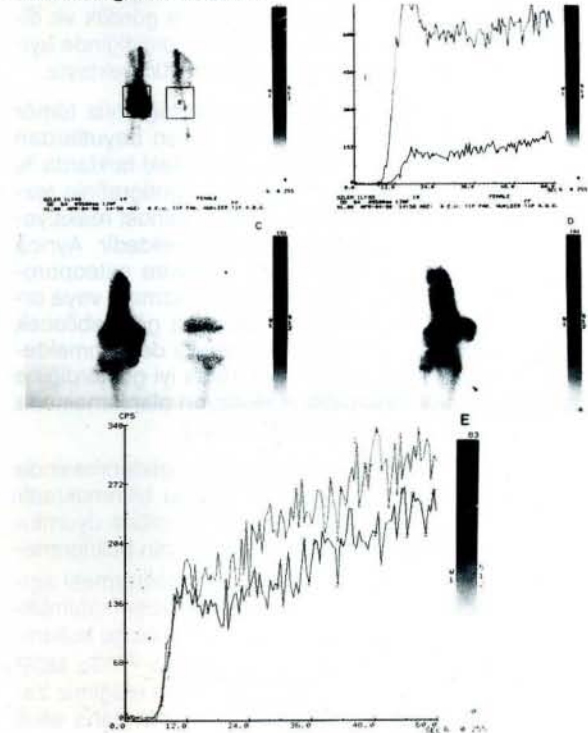
Şekil 1: 21 osteosarkoma ve 29 çeşitli benign kemik patolojili olguda, lezyon/normal doku zaman aktivite oranları. Düz çizgiler her iki grupta ortalama değerleri göstermektedir

Operasyon uygulanan 9 olgunun ameliyat materyallerinden yapılan direkt uzunluk ölçümleri, sintigrafik tetkiklerle saptanan uzunluklarla karşılaştırıldığında ölçümler arasında % 98 oranında korelasyon bulunduğu saptandı. Ölçümler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgu No	Sintigrafik uzunluk (cm)	Piyesteki uzunluk (cm)	Fark (cm)
1	10,5	7,0	3,5
2	11,2	9,5	1,7
3	11,3	9,0	2,3
4	13,7	10,9	2,8
5	12,0	10,0	2,0
6	12,5	10,5	2,0
7	9,5	8,0	1,5
8	6,5	5,0	1,5
9	4,2	3,5	0,7

Tablo 1: 9 olguda operasyon sonrası piyeste saptanan uzunluklarla sintigrafik ölçümlerin karşılaştırılması. Farkların ortalaması  $1.94 \pm 0.77$  dir.

Sintigrafik tetkikler yardımıyla kemik metastazı bir olguda saptanmıştır. Tümör konseyince incelenen 21 olgudan limb salvage operasyonlar için uygun kriterler taşıdığı görülen ve düzenli kemoterapi uygulana-bilen 3 olguda, neoadjuvant kemoterapinin etkisinin belirlenmesi amacıyla CAT, direkt grafi, tru-cut biyopsinin yanısıra sintigrafik çalışmadan da yararlanıldı. Neoadjuvant kemoterapi öncesi ve sonrası elde edilen birinci faz zaman aktivite eğrileri incelendiğinde yalnızca bir olguda yanıtın olumlu olduğu sonucuna varıldı. Diğer iki olguda tedavi sonrası radyolojik kriterler tümörün uygulanan tedaviden olumlu yönde etkilendiği yönünde iken zaman aktivite eğrilerinin tedavi öncesinden farklı olmadığı görüldü. Olgularının ameliyat sonrası piyesteleri incelendiğinde bulguların sintigrafik değerlendirme bulguları ile tam bir uyum içinde olduğu görüldü. Neoadjuvant kemoterapiye iyi cevap veren olgunun sintigrafik tetkikleri Şekil 2 a, b, c, d, e'de görülmektedir.



Şekil 2: Neoadjuvant kemoterapiye olumlu yanıt alınan olguya ait sintigrafik değerlendirmeler. A. Birinci faz imajlarında lezyon ve simetrik tarafta çizilen ilgi alanları. B. Intra-arteriyel kemoterapi öncesi elde edilen zaman aktivite eğrisi. C, D. Olgunun son faz anterior ve lateral görüntüleri. E. Intra-arteriyel kemoterapi sonrası elde edilen zaman aktivite eğrisi. Lezyonlu bölge ve normal dokunun perfüzyon oranları arasındaki farkın çok azaldığı görülmektedir.

Bu 3 olguya ayrıca SPECT uygulandı ve tedaviden etkilenen olguda nekroz alanları, planar sintigrafik tetkike oranla daha iyi bir şekilde gösterilebildi.

### Tartışma

Osteosarkomda kemik sintigrafisi tümörün kemik ekstansiyonunun saptanmasında (2), skip metastazların gösterilmesinde, metastatik kemik odakların saptanmasında (4, 8), neoadjuvant kemoterapinin etkinliği konusunda karar vermede (6, 7), pulmoner metastazların görüntülenmesinde (12, 15) ve kemiğin diğer malign tümörleri ile ayırıcı tanısında (9) kullanılabilir.

Osteosarkomun ayırıcı tanısında sintigrafinin etkinliği konusundaki bilgiler oldukça sınırlıdır. Mc Lean (9) klasik yöntemlerle yaptığı semikantatif değerlendirmelerde osteosarkomda izotop yoğunluğunun fazla olduğunu, distürbisyonun sıcak alan üzerinde soğuk alanlar şeklinde olduğunu, marginlerin orta derecede net olduğunu, distorsiyonun belirgin olduğunu bildirmiş ve ayırıcı tanıda kullanılabilirliğini bildirmiştir. Olgularımızın 18'ini de bizlerde benzer paternleri gördük. Kondroplastik, osteosklerotik ve telanjiyaktik osteosarkomlu birer olguda ise klasik paternin dışında görüntüler elde ettik. Delbeke (1) ve Mc Lean (10) 3 fazlı yöntemden iskelet sistemi tümörlerinin ayırıcı tanısında yararlanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda 1'inci faz zaman aktivite eğrilerinin incelenmesiyle lezyonlu bölgenin simetrik bölgeye oranla  $5.4 \pm 2.1$  kat daha fazla aktif olduğunu saptadık. Bu oranın 10,5 kata ulaşabildiğini gördük ve diğer tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda değerli bir yeri olacağını düşünmekteyiz.

Son faz görüntüler yardımıyla ölçtüğümüz tümör boyutları patolojik piyesten elde edilen boyutlardan daha büyüktür. Fakat iki değer arasındaki farklarda % 98 oranında korelasyon mevcuttur. Sintigrafinin lezyonu çevreleyen reaktif zon ve hatta periost reaksiyonu ile birlikte tümörü gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca tümörün proksimal bölümünde inaktivite osteoporozuna bağlı ve deneyimsiz nükleer tıp uzmanı veya ortopedisti tümör ekstansiyonu tanısına götürebilecek kadar fazla aktivite artışları olabileceği de bilinmektedir (3). Fakat bizler reaktif zonu daha iyi gösterdiğine inandığımız yöntemin, geniş eksizyon planlamasında güvenle kullanılabilirliği kanısındayız.

Kemoterapötiklerin etkinliklerinin belirlenmesinde sintigrafinin değerli bir yöntem olduğu bilinmektedir (6, 13). Bu konudaki bulgularımız literatürle uyumludur. Ramana'ya (13) göre, ilaç etkinliğinin belirlenmesinde <sup>201</sup>Thalium hücre viyabilitesini göstermesi açısından daha değerli bir ajandır. Bu görüşe katılmaktayız. Ancak Thalium'un oldukça pahalı oluşu kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda <sup>99m</sup>Tc MDP kullanmamıza rağmen birinci fazda elde ettiğimiz zaman aktivite eğrileri yardımıyla yöntemin daha etkili hale geldiği düşüncesindeyiz.

Akciğer metastazlarının saptanmasında CAT'nin daha etkili olduğu ortak görüşüne katılmaktayız. Patolojik piyeslerini inceleme olanağı bulunduğumuz olgularda skip metastaz saptanmadığından yöntemin bu konudaki etkinliği konusunda fikir yürütmemiz mümkün olamamıştır. Sonuç olarak osteosarkomanın tanı ve tedavisi açısından değerlendirilmesinde 3 fazlı kemik sintigrafilerinin diğer kemik metastazlarının saptanmasında vazgeçilemez; neoadjuvant kemoterapinin etkisini belirlemede çok değerli; tümörün kemik ekstansiyonunu belirlemede, skip metastazların saptanmasında ve ayırıcı tanıda ise değerli bir yöntem olduğu kanısındayız.

### Kaynaklar

1. Debeke, D., Habibian, R.: Noninflammatory entities of the differential diagnosis of positive three phase bone imaging. Clin Nucl Med 13: 844-851, 1988.
2. Goldman, AB., Becker, MH., Braunstein, B., Francis, KC., Genieser, NB.: Bone scanning-osteogenic sarcoma, correlation with surgical pathology. Am J Roentgenol 124: 83-90, 1975.
3. Goldman, AB., Braunstein, P.: Augmented radioactivity on bone scans of limbs bearing osteosarcomas, J Nucl Med 16: 423-424, 1974.
4. Goldstein, H., Mc Neal BJ., Zufall, E., Jaffe, N., Treves, S.: Changing indications for bone scintigraphy in patients with osteosarcoma radiology, 135: 177-180, 1980.
5. Heiner, PJ., Miraldi, F., Kalkick, S.: Localization GD 2-specific Mo Ab 3F8 in human osteosarcoma, Cancer Research, 47: 5377-5381, 1989.
6. Knop, J., Delling, G., Heise, Y., Winkler, K.: Scintigraphic evaluation of tumor regression during preoperative chemotherapy of osteosarcoma correlation of 99m Tc MDP parametric imaging with surgical histopathology, Skeletal Radiol 19: 165-177, 1990.
7. Knop, J., Stritzke, P., Montz, R., Delling, G., Winkler, K.: Knochenzintigraphie zur Erfolgsbeurteilung einer Chemotherapie beim Osteosarkom, Nucl Med 24: 75-81, 1985.
8. Mc Killop, Jh., Etcubanas, E., GorisML.: The indications and limitations of bone scintigraphy in osteogenic sarcoma, Cancer 48: 1133-1138, 1981.
9. Mc Lean RG., Murrey, PC.: Scintigraphic patterns in certain primary malignant bone tumors. Clinical Radiol 35: 379-383, 1984.
10. Mc Lean, RG., Murray, PC.: Three phase skeletal scintigraphy for suspected bone tumors. Clin Nucl Med. 378-382, 1984.
11. Mc Neal, BJ.: Value of bone scanning in neoplastic disease, Semin Nucl Med. 14: 277-286, 1984.
12. Palestro, CJ., Styles, ST., Kim, KC., Goldsmith, AJ.: Bone scintigraphy in pleural metastases of osteogenic sarcoma. Clin Nucl Med. 14: 346-347, 1989.
13. Ramanna, L., Wasman, A., Binney, G., Waxman, S., Mina, J., Rosen, G.: Thalium 201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with Ga67 and Tc 99m MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. J Nucl Med. 31: 567-572, 1990.
14. Sakahara, H., Endo, K., Nakashima, T.: Localization of human osteogenic sarcoma xenografts in nude mice by a monoclonal antibody labelled with radioiodine and Indium-III, J Nucl Med 28: 342-348, 1987.
15. Vanel, D., Amar, HM., Lumbroso, J., et al: Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma: Roles of standart radiography, CT, scintigraphy and tomoscintigraphy AJR 143: 519-523, 1984.
16. Watt, I.: Radiology in the diagnosis and management of bone tumors. J Bone and Joint Surg. 67 (B): 520-529, 1985.

### Yazışma adresi

Op. Dr. Dünder Sabah  
Ege Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve  
Travmatoloji Anabilim Dalı  
Bornova, İzmir, Türkiye