



## MALİGN HASTALIKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE Tc-99m MIBI SİNTİGRAFİSİ

Güzin TÖRE<sup>1</sup>

Tc-99m MIBI tümör sintigrafisi non-invaziv bir tanısal görüntüleme yöntemidir. Tc-99m MIBI'nin intravenöz enjeksiyonundan sonra, belirli zamanlarda ve pozisyonlarda yapılan planar (iki boyutlu), SPECT (üç boyutlu) ve tüm vücut tümör tarama sintigrafisi ile radyofarmasötik tümör dokusundaki dağılımı araştırılır. Böylece lezyonun benign-malign ayrımı, evrelendirilmesi, prognozu ve tedaviye cevabının değerlendirilmesinde yardımcı bir görüntüleme yöntemi olarak diğer tanı yöntemleri ile birlikte klinik uygulamalarda yer alır<sup>1-5</sup>.

### KLİNİK ENDİKASYONLAR

Nükleer Onkoloji'de Tc-99m MIBI genellikle akciğer, meme, tiroid, paratiroid, beyin, melanom, lenfoma, kemik ve yumuşak doku primer ve sekonder tümörlerinin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Gastrointestinal ve ürogenital sistem tümörlerinde radyofarmasötik karaciğer, bilier sistem ve splanknik bölgedeki fizyolojik "uptake"i nedeni ile yaygın olarak kullanılamamaktadır. Tc-99m MIBI tümör sintigrafisinin genel endikasyonları şunlardır<sup>1,2</sup>:

1. Benign ve malign lezyonların ayırımına yardımcı olmak,
2. Hastalığın evrelendirilmesi,
3. Erken lokal nüks veya uzak metastazların saptanması,
4. Tedavi sonrası oluşan nekrotik veya fibrotik doku değişikliklerinin, nüks veya rezidü tümör dokusundan ayırımı,
5. Hastalığın progresyonu ve lezyonların kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi tedaviye yanıtının değerlendirilmesi,
6. Biyopsi veya operasyon öncesi tümör kitlesinin varlığı, lokalizasyonu ve viabilitesinin saptanması,
7. Diğer tetkikler ile araştırılmasına rağmen saptanamayan ve tümör şüphesi olan olgularda primer tümör odağının araştırılması,
8. Serum tiroglobulin seviyesi yüksek, ancak I-131 veya I-123 tüm vücut taraması normal olgularda tiroid kanseri metastazının araştırılması,
9. Hurthle hücreli adenom ve foliküler adenom gibi sitolojik olarak yüksek riskli tiroid nodüllerinin ve hiperproliferatif (fibrokistik) meme lezyonlarının takibinde,
10. Fonksiyonel tiroid kanseri metastazlarında suprese tiroid dokusunun saptanabilmesi,
11. Tümör dokusunun kemoterapiye yanıtının tedavi öncesi değerlendirilmesi.

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü

Başvuru tarihi: 6.11.2003, Kabul tarihi: 14.7.2004

### RADYOFARMASÖTİK

Teknesyum-99m 2-hexakis-methoxy-butyl-isonitrile (Tc-99m MIBI, MIBI, Tc-99m sestamibi, sestamibi) öncelikle miyokard perfüzyon çalışmalarında kullanılan lipofilik monovalan bir katyondur. Membran potansiyellerinin negatif ve lipid yapıda olması nedeni ile plazma ve mitokondri membranını pasif diffüzyonla geçer ve hücre içinde önemli oranda mitokondrilerde bulunur. Ayrıca, Tc-99m MIBI'nin tümör hücrelerinde tutulumunu etkileyen diğer bir faktör multidrug rezistans mekanizması ile ilişkili P-glikoprotein'dir (MDR1 Pgp). Dolayısıyla Tc-99m MIBI, tümörlerde MDR1 Pgp fonksiyonunun ve inhibisyonunun in-vivo olarak saptanmasında araştırılan (halen araştırma aşamasında) Tc-99m ajanlarından biridir. Tc-99m MIBI in-vivo olarak metabolize olmaz ve 24 saatte %27'si üriner yolla, 48 saatte %37'si fekal yolla atılır<sup>1,2</sup>.

Bir nükleer tıp merkezinde "olmazsa olmaz" bir radyonüklit olan Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretlenen radyofarmasötik kitlerinin kullanıma girmesi, nükleer tıp uygulamalarında birçok kolaylığı beraberinde getirmiştir. Tc-99m Tetrofosmin de Tc-99m MIBI ile benzer özellikleri olan Tc-99m lipofilik katyonik bileşiklerindedir. Her ikisi de dondurulmuş kuru (liyofilize) kitlerin Tc-99m perteknetat ile bağlanması işlemine dayanır. Ayrıca Talyum 201 (Tl-201), Ga-67, FDG, In-111 Pentetrotide, I-123 MIBG ve I-131 MIBG benzer klinik endikasyonlar için tümör sintigrafisinde kullanılan diğer ajanlardır<sup>3</sup>.

### TETKİKİN UYGULANIŞI

Olgu rahat bir pozisyonunda otururken, şüphe edilen lezyonun lokalizasyonuna göre uygun bir damardan ve dokuları zedelemekten Tc-99m MIBI'nin intravenöz enjeksiyonu yapılır ve daha sonra belirli zamanlarda ve pozisyonlarda gama kamerada sintigrafik çekim uygulanır.



## GÖRÜNTÜLEME ÖNCESİ GEREKLİ BİLGİLER

1. Görüntüleme öncesinde, ilgili doktorun olgunun hastalığı hakkındaki düşüncelerinin bilinmesi gereklidir.
2. Olgunun fizik muayenesi, nükleer tıp veya ilgili hekim tarafından yapılmalıdır.
3. Geçmiş veya yakın zamanda (son 3 ayda) yapılan sintigrafik, ultrasonografik, radyolojik (X-ray, BT, MR, mamografi) ve patolojik tetkikleri, tümör belirteçleri, bronkoskopi ve diğer laboratuvar tetkik sonuçlarının, nükleer tıp hekimlerine bildirilmesi hastanın tanı ve takibinde önemlidir.
4. Olguda herhangi bir enfeksiyon veya enflamatuvar lezyonun mevcudiyeti ve yakın zamanda herhangi bir travmaya maruz kalıp kalmadığı belirtilmelidir.
5. Olgunun kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi tedavi olup olmadığı bildirilmelidir.
6. Sintigrafi öncesi herhangi bir cerrahi işlem uygulanan olgularda mümkünse sintigrafi ertelenmelidir. Böyle bir durumda tümör sintigrafisinin ince iğne aspirasyonu veya kist aspirasyonundan en az 2 hafta sonra, insizyonel veya eksizyonel biyopsilerden 4-6 hafta sonra yapılması uygundur. Büyük cerrahi girişimlerde ise postoperatif yanlış pozitif sonuçlardan kaçınmak için, cerrahi tedavi sonrası en az 2-3 ay beklenilmesi önerilir. En ideali cerrahi işlemlerden önce sintigrafik tetkikin yapılmasıdır. Böylece tedavi öncesi yapılan bazal sintigrafik tetkik ile takip sintigrafilerinde tedaviye yanıtı karşılaştırmak mümkün olur<sup>1,4</sup>.

## HASTANIN HAZIRLANMASI

Tümör sintigrafisi için özel bir hazırlığa gerek yoktur. Ancak rutinde dikkat edilmesi gereken konular vardır:

1. Uygulanan tetkik, uygulama şekli ve dikkat edilmesi gereken hususlar hakkında teknisyen veya hekim tarafından bilgi verilir.
2. Hasta normal olarak yemeğini yiyebilir, ilaçlarını kullanabilir.
3. Görüntüleme yapılan bölgedeki tüm metalik cisimler çıkarılır ve rahat bir giysi giyilir.
4. Görüntüleme hemen önce, özellikle pelvisten alınan görüntülerde olgunun miksiyonu istenir. Ayrıca radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra 24 saat süresince, mesanenin radyofarmasötik aktiviteye maruz kalmaması için kontrendikasyon yoksa bol su içmesi ve sık miksiyonu önerilir<sup>1</sup>.

## RAPORUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öncelikle Tc-99m MIBI'nin fizyolojik dağılımını, tetkik protokolünü ve tetkikin limitasyonlarını bilmek önemlidir. Görüntülerde, fizyolojik olmayan bölgelerdeki fokal artmış aktivite tutulumu genellikle malignite lehine yorumlanır. Düşük düzeyde, homojen veya heterojen, diffüz aktivite tutulumu ise malignite olasılığından uzaklaştırır. Genellikle lineer veya yüzeysel, bilateral ve simetrik aktivite

tutulmaları (deri kıvrımları, meme başı, vb.) herhangi bir lezyon göstergesi olmayıp, fizyolojik tutulum olarak değerlendirilir<sup>1,4</sup>. Bununla beraber, herhangi bir anormal tutulumun olgunun klinik bulguları, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile bağıntılandırılması uygundur. Ayrıca takip sintigrafilerinde patolojik aktivite tutulumlarının intensitesinde ve sayısında azalma varsa regresyon lehine, artma varsa progresyon lehine yorumlanır.

## MERAK EDİLEN SORULAR

1. *Tc-99m MIBI kullanılarak, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve tümör sintigrafisi birlikte uygulanabilir mi?* Evet, uygulanabilir. Bu, klinisyenin yönlendirmesi ile olabileceği gibi, ayrıca miyokard perfüzyon sintigrafisinde lezyonların rastlantısal olarak saptanması ile de olabilmektedir. Böylece sintigrafide rastlantısal olarak saptanan bu tutulumlar rapor edildiğinde (guatr, akciğer Ca, meme Ca, vb.) klinisyene ışık tutmaktadır<sup>5</sup>.

2. *Tüm vücut tümör tarama sintigrafisi uygulamasının avantajları nelerdir?* Tüm vücut tümör tarama sintigrafisi, tüm vücudun anterior ve posterior pozisyonlarda alınan görüntüleri ile uygulanır ve Tc-99m MIBI'nin anormal tutulumu araştırılır. Bu görüntüler ekstremiteleri de kapsar ve gerekirse ek görüntüler (planar veya SPECT) alınabilir. Avantajları şunlardır:

- a. Tüm vücudun taranabilmesi (uygulanan radyofarmasötüğün özellikleri doğrultusunda),
- b. Orijini bilinmeyen tümörlerde primer tümör odağının araştırılması,
- c. Orijini bilinen veya bilinmeyen tümörlerde uzak metastaz odaklarının saptanması,
- d. İkinci bir tümör olasılığının araştırılması.

3. *Sintigrafik ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin, hastalıkların bütünsel olarak değerlendirilmesindeki rolleri nedir?* Tc-99m MIBI sintigrafisi malign lezyonların saptanmasında, bilinen veya şüpheli kanser olgularının takibinde önemli bir rol alır. Bu olgularda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin de önemi büyüktür. Ancak, nasıl fizyoloji ve anatomi insan vücudunun çalışabilmesi için bütünsel olarak işlev görüyorsa; bu iki tıbbi görüntüleme yöntemi de birbirinden ayrılmaz ve her birinin değeri diğeri ile kıyaslanamaz.

Korelatif görüntülemeye örnek olarak yoğun (dense) memede mamografik olarak sorunlu kitlelerin sintimamografi (meme sintigrafisi) ile saptanması<sup>4</sup>, radyoterapi veya cerrahi sonrası anatomik değişikliklerle birlikte oluşan fibrotik dejenerasyonlarda BT ve MR'ın ayırıcı tanımı sağlayamadığı, skar dokusunun nüks veya rezidü tümör dokusundan ayrılamadığı durumları gösterebiliriz<sup>6,7</sup>. Ayrıca BT'de saptandığı üzere, tümör boyutlarının küçülmesi uygulanan tedavinin etkinliğini göstermede yüzde yüz güvenilir bir kriter değildir. Oysa bazal MIBI tümör sintigrafisinde izlenen canlı tümör



dokusu ile uyumlu artmış fokal aktivite tutulumunun tedavi sonrası izlenmemesi, tedaviye yanıtı göstermede güvenilir bir kriterdir. Bu tür hastalarda biyopsi ile yeterli doku örneği alınmamakta, hatalar nedeniyle olgunun takibinde rutin olarak uygulanmamaktadır. İlaveten; BT’de lenf nodu boyutlarına dayanılarak yapılan (>1.0 cm) evrelendirme, lenf nodunda metastaz olup olmadığını gösteren duyarlı bir ölçüt değildir. Küçük boyutlarda bir lenf nodunda metastaz olabileceği gibi, patolojik boyutta bir lenf nodu enfeksiyon orijini olabilir. Bununla beraber lenf nodlarının değerlendirilmesinde anatomik detay nedeni ile, sintigrafinin BT ile korelasyonu kaçınılmazdır<sup>2,7</sup>.

4. *MDR1 Pgp fonksiyonunun ve inhibisyonunun, Tc-99m MIBI tümör sintigrafisi ile saptanmasının klinikte prognostik önemi nedir?* Tc-99m MIBI tümör sintigrafisi, çoklu ilaç tedavisine dirençli MDR1 genine sahip malign lezyonların tanımı ile kemoterapiye yanıtın önceden tahmin edilebilmesi ve böylece uygun kemoterapi protokolünün seçiminde yardımcı olabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Ayrıca kemoterapötik ajanların MDR inhibitörleri ile birlikte yapılan tedaviye yanıtlarının izlenmesinde klinisyene yol gösterebilmektedir. Bu konuda klinik araştırmalar halen devam etmektedir<sup>2,8</sup>.

5. *MDR tümörlerinin tedavisinde, sintigrafik olarak yanlış pozitif değerlendirme olabilir mi?* Yeterli boyutlara ulaşan bir tümör kitlesi Tc-99m MIBI tutulumu göstermiyor ise, tümörün büyük bir olasılıkla MDR ile ilişkili kemoterapötiklere dirençli olabileceği söylenebilir. Ancak tutulum pozitif ise, bu ilaçlara yanıtın her zaman olumlu olacağı düşünülmemelidir. Zira, yanıtın rezistans meydana getiren diğer mekanizmaların etkilerine de bağlı olduğu hatırlanmalıdır<sup>8,9</sup>.

6. *Tiroid kanserlerinin Tc-99m MIBI ile görüntülenmesinde, Tc-99m MIBI tutulumu ile TSH düzeyleri arasında etkileşim var mıdır?* Yoktur. Tiroid kanserlerinin ve metastazlarının tanı ve takibinde, I-131 veya I-123 ile uygulanan sintigrafik çalışmalarda TSH düzeyinin yüksek olması istenerek, iyodun tümör dokusunda konsantrasyonu sağlanır. Bu amaçla, tümör dokusunu suprese edici dozlarda alınan tiroid hormonları kesilir. Buna karşılık serum tiroglobulin seviyesi yüksek, ancak I-131 veya I-123 tüm vücut taraması normal tiroid kanseri olgularında Tc-99m MIBI kullanıldığı takdirde, tiroid hormon tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Böylece, TSH stimülasyonu ile tümörün büyüme riski de olmaz<sup>10</sup>.

7. *Suprese tiroid dokusunun izlenebilmesi, Tc-99m MIBI sintigrafisi ile mümkün müdür?* Hipertiroidi ile birlikte tiroid dokusunun suprese olması tirodit olgularında, hiperaktif otonom nodülde, tirotoksikosis factitia’da, fonksiyonel tiroid kanseri metastazlarında ve struma ovarii’de görülmektedir. Bu olgularda Tc-99m perteknetat ile I-123 ve I-131’in “uptake”i, serumdaki tiroid hormonları

tarafından suprese olduğundan, tiroid dokusu net olarak izlenememektedir. Oysa Tc-99m MIBI’nin “uptake” mekanizması tirotoksikoz ile etkilenmediğinden, suprese ve normal tiroid dokusu izlenebilir. Ayrıca tiroid sintigrafisinde, tiroid hemiagenezide izlenen unilateral “uptake”in diğer tiroid lobunun konjenital yokluğuna bağlı olduğunu Tc-99m MIBI ile kolaylıkla görebiliriz<sup>11</sup>. Zira, Tc-99m MIBI’nin “uptake”i hücrel viabilitenin işaretidir.

## HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

*A. Test / Uygulama:* Doktorunuz, sizin rahatsızlığınız ile ilgili bulguları saptamak ve tedavinize yön vermek amacıyla tümör sintigrafisi istemektedir. Sintigrafinin herhangi bir yan etkisi veya ters (adverse) reaksiyonu mevcut olmayıp, spesifik bir kontrendikasyonu yoktur. Böylece rahatsızlığınızın nedeni, lokalizasyonu ve yayılması hakkında inceleme yapılacaktır. Bu amaçla damar yolunuzdan radyoaktif bir ilaç vereceğiz. Daha sonra düz bir görüntüleme yatağında yatarken, vücudunuzun ön ve arka kısımlarından, gama kamera aracılığıyla görüntüler alınacaktır. İşlem ortalama 2 veya 3 saat sürmektedir. Ağrısızdır. Çekim sırasında çok gerekmedikçe hareket etmek, konuşmak, öksürmek, düzensiz solunum veya uyumanız görüntünün kalitesini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, eğer herhangi bir şikayetiniz varsa lütfen çekime başlamadan önce bizlere söyleyiniz. Farklı bir pozisyonda çekiminiz yapılabilir.

*B. Hazırlanma:* Normal olarak yemeğinizi yiyebilir, ilaçlarınızı kullanabilirsiniz. Çekim sırasında rahat bir giysi giyiniz ve vücudunuzdaki metalik cisimleri çıkarınız.

*C. Radyasyon ve diğer riskler:* Kullanılan radyasyon dozu düşük miktarda ve diğer görüntüleme yöntemlerine benzer düzeydedir. Bu test sırasında tüm vücudun aldığı radyasyon dozu, erişkin bir insanın normal yaşamı sırasında kozmik ışınlar ve doğal radyasyon kaynaklarından ortalama 10-15 yılda aldığına eşittir. Bu radyasyon dozu da, radyasyon ortamında çalışan doktor veya teknisyenin bir yılda aldığı, önerilen radyasyon miktarının %50-100’ü kadardır. Maruz kalınan radyasyon derecesini azaltmak için bir gün sonrasına kadar bol su için ve sık idrarınızı yapın. Çekim sonrasında, normal yaşamınıza devam etmek için herhangi bir engel yoktur<sup>3</sup>.

*D. Gebelik:* Hamilelerde tümör sintigrafisi çok gerekli değilse ertelenmelidir. Emzirmeye radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra 24 saat ara verilmeli ve bu süre içinde mümkün olduğu kadar çocuklardan uzak durulmalıdır<sup>1</sup>.



## KAYNAKLAR

1. Töre G, Ak İ, Bekiş R, et al. Malign hastalıkların değerlendirilmesinde Tc-99m MIBI sintigrafisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001; 10: 125-32.
2. Aktolun C. Pulmonary Tumors. In: Aktolun C, Tauxe WN (Eds). Nuclear Oncology. Berlin, Springer-Verlag, 1999: 103-27.
3. Taylor A, Schuster DM, Alazraki N. Breast Cancer. In: Taylor A, Schuster DM, Alazraki N (Eds). A Clinician's Guide to Nuclear Medicine. Society of Nuclear Medicine Inc, 2000: 295-303.
4. Khalkhali I, Diggles LE, Taillefer R, et al. Procedure guideline for breast scintigraphy. Society of Nuclear Medicine (www.snm.org.). J Nucl Med 1999; 40: 1233-5.
5. Sutter CW, Stadelnik RC. Noncardiac uptake of technetium-99m sestamibi: An updated gamut. Semin Nucl Med 1996; 26(2): 135-40.
6. Mountz JM, Deutsch G, Kuzniecky R, Rosenfeld SS. Brain SPECT: 1994 Update. In: Freeman LM (ed). Nuclear Medicine Annual 1994. New York, Raven Press, 1994: 1-54.
7. Aktolun C, Bayhan H, Pabuccu Y. Assessment of tumour necrosis and detection of mediastinal lymph node metastasis in bronchial carcinoma with technetium-99m sestamibi imaging: Comparison with CT scan. Eur J Nucl Med 1994; 21(9): 973-9.
8. Burak Z, Moretti J, Ersoy O. Tc-99m MIBI imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug resistance-associated protein and p-glycoprotein expression. J Nucl Med 2003; 44: 1394-401.
9. Derebek E, Degirmenci B, Durak H, et al. Can Tc-99m MIBI imaging become scintigraphy for predicting clinical multidrug resistance. Turk J Nucl Med 1996; 5: 20.

10. Rubello D, Saladini G, Carpi A, et al. Nuclear medicine imaging procedures in differentiated thyroid carcinoma patients with negative iodine scan. Biomed Pharmacother 2000; 54: 337-44.
11. Martin WH, Sandler MP. Thyroid imaging. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A (Eds). Diagnostic Nuclear Medicine, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2003: 607-51.

### Teşekkür:

*Bu derlemenin hazırlanmasındaki değerli katkılarından dolayı Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Onkoloji Çalışma Grubu üyeleri İlknur Ak (Osmangazi Üniversitesi), Aysel Aydın (9 Eylül Üniversitesi), Hikmet Bayhan (Mersin Üniversitesi), Recep Bekiş (Dokuz Eylül Üniversitesi), M. Fani Bozkurt (Hacettepe Üniversitesi), Zeynep Burak (Ege Üniversitesi), T. Fikret Çermik (Trakya Üniversitesi), Zerrin Dede (Bursa Onkoloji Hastanesi), Berna Değirmenci (Dokuz Eylül Üniversitesi), Emre Entok (Osmangazi Üniversitesi), Gül Gümüşer (Celal Bayar Üniversitesi), Yavuz Narin (Haydarpaşa GATA), Berna Okudan (Ankara Numune Hastanesi), Tamer Özülker (Okmeydanı SSK Eğitim Hastanesi), Mustafa Serdengeçti (Selçuk Üniversitesi), Feyzi Tamgaç (Uludağ Üniversitesi), Hatice Sınav Uslu (Atatürk Üniversitesi), Mustafa Ünlü (Gazi Üniversitesi), Akın Yıldız (Akdeniz Üniversitesi), Mustafa Yılmaz (Gaziantep Üniversitesi), Doğançün Yüksel (Pamukkale Üniversitesi), Mahmut Yüksel (Trakya Üniversitesi) ve Erkan Vardareli'ye (Osmangazi Üniversitesi) teşekkür ederim.*