

دور التصوير الومضاني بالـ ^{99m}Tc -Sestamibi في تحديد النوع النسيجي لسرطان الخلية الكبدية

الدكتور حمزة شبيب*

(تاريخ الإيداع 29 / 1 / 2014. قُبِلَ للنشر في 24 / 8 / 2014)

□ ملخص □

تمت دراسة 32 آفة سرطانية في 30 مريضاً بسرطان الخلية الكبدية بوساطة التصوير الومضاني باستخدام العقار المشع ^{99m}Tc -MIBI والكاميرا الغامية (سوف نشير للعقار المشع اختصاراً بـ الميبي المشع) لتقييم أنموذج التثبيت للعقار المشع في الآفات وعلاقته بالأنموذج النسيجي لسرطان الخلية الكبدية. تم تشخيص كل الآفات بوساطة الخزعة المأخوذة عبر الجلد. أظهر التصوير الومضاني زيادة تثبيت الميبي المشع في 14 آفة ونقصاً للتثبيت في 18 آفة. كل الآفات التي أظهرت زيادة في التثبيت للعقار المشع كانت من النوع المسمط (Compact). من بين الآفات التي أظهرت نقصاً في تثبيت العقار المشع، 17 آفة كانت من النوع التريبيقي (Trabecular) بينما أظهرت آفة واحدة (ناقصة التثبيت للميبي المشع : ورم متخر) أنها من النوع المسمط. تقترح هذه النتائج أن أنموذج التثبيت للميبي المشع في سرطان الخلية الكبدية يقسم إلى أنموذجين إيجابي وسلبي وتتوافق هذه الأشكال من التثبيت مع البناء النسيجي لسرطان الخلية الكبدية.

الكلمات المفتاحية: سرطان الخلية الكبدية، التصوير الومضاني لسرطان الكبد بالـ ^{99m}Tc -MIBI

* أستاذ مساعد - قسم الأورام - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The role of ^{99m}Tc -Sestamibi in the Distinction of Histopathologic Type of Hepatocellular Carcinoma

Dr. Hamzeh Chebib *

(Received 29 / 1 / 2014. Accepted 24 / 8 / 2014)

□ ABSTRACT □

32 lesions in 30 patients with Hepatocellular carcinoma (HCC) were studied using gamma camera and technetium-99m metoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc -MIBI) to evaluate the pattern of uptake of ^{99m}Tc -MIBI in the lesions and the relationship between the uptake pattern and histopathology of HCC. All lesions were diagnosed as HCC by percutaneous needle biopsy. 14 of 32 lesions showed positive uptake of ^{99m}Tc -MIBI, while the other 18 showed negative uptake. All of the lesions which showed positive uptake were of the compact type. Of the 18 lesions that showed negative uptake, 17 were of the trabecular type while one was of the compact type (necrotic compact tumor). These results suggest that the pattern of ^{99m}Tc -MIBI accumulation in HCC is divided into positive and negative types and those uptake patterns are corresponded to tissue structure of HCC.

Key Words: Hepatocellular Carcinoma, Scintigraphy of Hepatocellular carcinoma with ^{99m}Tc -MIBI

*Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

مقدمة:

إن العقار المشع ^{99m}Tc -Sestamibi: 99mTc-hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile: (99mTc-MIBI) شاردة موجبة محبة للدسم تم استخدامه بدايةً من أجل تقييم تروية العضلة القلبية [1]. يتم التقاطه أو تثبيته في العضلة القلبية العيوشة بشكل يتناسب طردياً مع الجريان الدموي المحلي واستخدم نتيجة لذلك كمادة مشعة في دراسة تبدلات تروية العضلة القلبية [2]. إضافة لذلك، وجد أن الميبي المشع يتركز في العديد من الأورام، مثل سرطان الثدي، الرئة، وسرطان الغدة الدرقية [3, 1]. يعتمد التقاط الميبي المشع، مثل الشوارد الموجبة المحبة للدسم، على كمون الميتوكوندريا والغشاء البلازمي [5, 4]. هذا يفسر التوزع الحيوي الأولي للميبي المشع في النسيج التي تتمتع خلاياها بكمونات سلبية في غشائها البلازمي وتتمتع نسبياً بمحتوى عال من الميتوكوندريا، مثل القلب، الكبد، الكلية والعضلات الهيكلية [3]. تتمتع الأورام الخبيثة بهذه الخصائص لكي تحافظ على الاستقلاب المتزايد للخلية الورمية [6, 3]. لاحظ سوتر وشيلتون سابقاً تثبيتهً عالياً للميبي المشع في سرطان كبير الحجم [7]، بينما لاحظ أكتولون ومساعدوه تثبيتهً ضعيفاً للميبي المشع في حالتين من سرطان الخلية الكبدية [1].

أهمية البحث وأهدافه:

يهدف هذا البحث لإيضاح أنموذج التثبيت للميبي المشع في سرطان الخلية الكبدية وذلك بمقارنة شدة تثبيت العقار المشع مع النماذج النسيجية المرضية؛ أي التمييز النسيجي لسرطان الخلية الكبدية بناءً على أنموذج تثبيت الميبي المشع.

طرائق البحث ومواده:

تمت دراسة 32 آفة سرطانية كبدية بقطر تجاوز 2 سم، في 30 مريضاً (24 ذكر و 6 إناث) في مستشفى الملك عبد العزيز التخصصي الجامعي بالطائف في الفترة الواقعة بين 2010 و 2012. بلغ متوسط عمر المرضى 67,7±8,6 سنة. استقصيت الآفات السرطانية مسبقاً بواسطة التصوير الطبقي المحوري أو الأمواج فوق الصوتية. تم التصوير الومضاني باستخدام الكاميرا الغامية من نوع صوفا المجهزة بكاشفين (SOPHA Dual head SPECT Gamma Camera) بعد 20 و 120 دقيقة من الحقن الوريدي لـ 740 ميغا بيكوريل (740 MBq) من العقار المشع ^{99m}Tc -MIBI (Amersham- England). تم الحصول على أربع صور ومضائية (أمامي، خلفي وجانبي أيمن وأيسر) لمنطقة البطن المتضمنة ناحية الكبد في كلا الزمنين. تمت معاينة الصور الومضائية عيانياً وأجريت مقارنتها مع الصور الطبقيّة المحورية الشعاعية. عد التثبيث إيجابياً إذا كان زائداً أو بقي مساوياً لفعالية الكبد الطبيعية مقارنة مع منطقة كبدية خالية من الورم، وعد التثبيث سلبياً إذا كان التثبيث ناقصاً أو غائباً مقارنة مع منطقة كبدية خالية من الورم. أجري التشخيص النسيجي بواسطة الخزعات المأخوذة عبر الجلد. تم التثبيث من النوع النسيجي المرضي ودرجة تميز الورم والبناء النسيجي اعتماداً على تصنيف WHO [8].

النتائج والمناقشة:

النتائج:

تشاهد نتائج نماذج التثبيت الومضاني في الورم والموجودات النسيجية في الجدول [1, 2]. أظهرت النتائج الومضانية تثبيناً إيجابياً لـ 14 آفة وتثبيناً سلبياً (عقد باردة) في 18 آفة من أصل 32 آفة موجودة. لم يلاحظ وجود ترابط بين تثبيث المبي المشع ودرجة التميز النسيجي [Table 1]. على كل حال، كل الآفات التي أبدت تثبيناً إيجابياً كانت من النوع المسمط. من أصل 18 آفة بتثبيث سلبى، 17 منها كانت من النوع التريبيقي وواحدة من النوع المسمط [Table 2] إذ إن الآفة المسمطة الأخيرة كانت متخرة.

يمثل الشكلان 1 و2 أنموذجين لتثبيث المبي المشع في النوع المسمط والتريبيقي لسرطان الخلية الكبدية.

الجدول 1. تثبيث المبي المشع في سرطان الخلية الكبدية وفقاً لدرجة التمايز الخلوي

سرطان ضعيف التمايز	سرطان متوسط التمايز	سرطان متميز جيداً	درجة التمايز <<<
			نوع التثبيث
5	5	4	تثبيث إيجابي
5	7	6	تثبيث سلبى

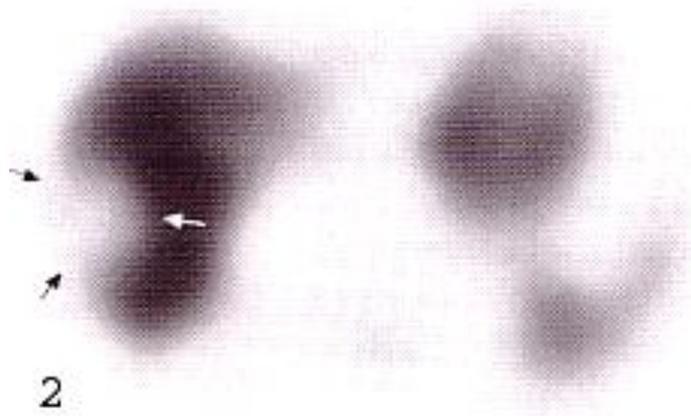
الجدول 2. تثبيث المبي المشع في سرطان الخلية الكبدية وفقاً للبناء النسيجي

مسمط	تريبيقي	البناء النسيجي <<< أنموذج التثبيث
14	0	تثبيث إيجابي
1	17	تثبيث سلبى



الشكل 1: التصوير الومضاني للكبد بالمبي المشع ^{99m}Tc -MIBI بعد 120 دقيقة

تثبيث إيجابي (زائد) للمبي المشع في سرطان الخلية الكبدية (السهم). لقد أثبت التشريح المرضي أن الورم من نوع سرطان الخلايا المسمطة



الشكل 2: التصوير الومضاني للكبد بالمبيبي المشع $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ بعد 120 دقيقة تثبت سلبى للمبيبي المشع في سرطان الخلية الكبدية المثبت بالتشريح المرضي على أنه من النوع التريبيقي

المناقشة:

إن تثبيت واحتباس العقار المشع $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ في الأورام يتطلب تدفقاً دموياً محلياً [9] وكموناً سلبياً للغشاء البلاسمي للخلية والميتوكوندريا، إذ إن معظم الأورام تملك هذه الخصائص مما يمكنها من المحافظة على معدل عال من الاستقلاب. وفقاً للتقارير العلمية [3]، فإن حساسية التصوير الومضاني بالمبيبي المشع لكشف أورام الثدي بلغت 87-94% و 65-93% في أورام الرئة. ولهذا السبب كان من المتوقع تثبيت عال من المبيبي المشع في سرطان الخلية الكبدية

أظهرت دراستنا بالتصوير الومضاني بالمبيبي المشع تثبيتاً إيجابياً للعقار المشع في 43% (32/14) من المرضى بسرطان الخلية الكبدية، وهي أقل من الحساسية الملاحظة في سرطانات الثدي والرئة. إن جميع الآفات السرطانية التي أبدت تثبيتاً إيجابياً للمبيبي المشع كانت من النوع المسمط، بينما 17 آفة سرطانية من النوع التريبيقي كانت سلبية التثبيت للمبيبي المشع. إن انعدام التثبيت في آفة سرطانية من النوع المسمط كان بسبب التخر الذي سبب انقطاع التروية المحلية للآفة [10]. هذا يثبت أن الاختلاف في التثبيت إيجابياً كان أم سلبياً يعود إلى البناء النسيجي للورم.

أشارت الأبحاث الحديثة إلى عملية النقل الفعال للبروتين السكري (P-glycoprotein: PGP) خارج خلايا الورم عكس الممال الجهدى للغشاء الخلوي [3]. إن تراكم ال PGP في الخلية يسبب سرعة خروج المبيبي المشع وعقاقير أخرى من نوع الشوارد المحبة للبييد. اعتماداً على سلاسل الخلايا البشرية، أثبت الباحث بونيكاس ومساعدوه [11] أن احتباس وتثبيت العقار المشع $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ في الخلايا الورمية يتناسب عكساً مع محتوى هذه الخلايا من البروتين السكري PGP. بالمقابل أثبت الباحث تاكانيشي ومساعدوه [12] أن محتوى الخلية الورمية من ال PGP في النوع النسيجي المدمج هو أقل بعشر مرات من النوع التريبيقي. يستنتج من مجمل التقارير العلمية المشار إليها أعلاه، أن كلا النوعين النسيجين من سرطان الخلية الكبدية سوف يثبتان في بداية (خلال 10-20 دقائق الأولى بعد الحقن) التصوير المبيبي المشع كما في بقية الأورام الأخرى، ولكن احتباس العقار المشع في النوع التريبيقي سوف يتأثر بالمحتوى العالي للخلية الورمية من ال PGP وبالتالي الخروج السريع للمبيبي المشع من الخلية الورمية مما يسبب فرقاً

في التثبيت النهائي للعقار المشع (بعد 90-120 دقيقة من الحقن) الذي نشاهده على الصور الومضانية بين كلا الأنموذجين النسيجين لسرطان الخلية الكبدية. إن هذه التقارير العلمية التي تشير إلى دور الـ PGP في احتباس وتثبيت العقار المشع في الخلية الورمية يمكن أن تفسر مقاومة بعض الأورام للمعالجة الكيماوية وذلك نتيجة احتواء هذه الخلايا على عيار عال من البروتين السكري PGP الذي يقلل من دخول وتأثير بعض أنواع الأدوية الكيماوية في الخلية الورمية [13] ونتيجة لذلك يتم اللجوء إلى أدوية كيماوية أو خط معالجة كيماوية آخر لا يتأثر بمحتوى الخلية الورمية من الـ PGP [14, 15].

لم تثبت الدراسة الومضانية بالمبيي المشع أي مغزى إحصائي مهم من تثبيت العقار المشع أو عدمه تبعاً لدرجة تميز الورم الكبدي

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

1- تثبت الدراسة الومضانية أن المبيي المشع يتثبت ويحتبس في سرطان الخلية الكبدية بأنموذجين مختلفين تبعاً للأنموذج النسيجي للورم الذي يفيد أن الخلايا الورمية من النوع المسط تثبت وتحتبس العقار المشع بشكل كثيف، بينما الخلية الورمية من الأنموذج التريفيقي قد تثبت مبدئياً العقار المشع بشكل أقل من سابقتها ولكنها لا تحتبس مما يعطي صورة ومضانية على شكل انعدام التثبيت للعقار المشع (عقدة باردة) في الكبد.

2- لا يوجد أي ترابط بين نوع التثبيت للمبيي المشع في سرطان الخلية الكبدية (مسط، تريفيقي) وبين درجة

تمايز الورم

التوصيات:

بناءً على ماتقدم

يمكن استخدام التصوير الومضاني بالعقار المشع ^{99m}Tc -MIBI في ورم الخلية الكبدية للتمييز بين نوعين نسيجين من الأورام الكبدية، والتصوير الومضاني لا يلغي اللجوء للخزعة النسيجية ولكنه دليل يمكن استخدامه في المعالجة اللاحقة إذ يفيد نوع التثبيت في الورم لانتقاء المعالجة الكيماوية المناسبة: يتم اللجوء لاستخدام أدوية كيماوية لا تتأثر بمحتوى الخلية الورمية من PGP.

المراجع:

1. OKADA, RD, GLOVER, D., GAFFINEY, T, et al. *Myocardial Kinetics of Technetium-99m-Hexakis-2-methylpropyl-isonitrile*. Circulation. Vol. 77, No. 2, 1988- 491-498.
2. AKTOLUN, C, BAYHAN, H, KIR, M, et al. *Clinical Experience with Tc-99m MIBI Imaging in Patients with Malignant Tumours: Preliminary Results and Comparison with Tl-201*. Clin Nucl Med. Vol. 17, No. 3, 1992 - 171-176.
3. MAFFIOLI, L, STEENS, J, PAUWELS, E. et al. *Applications of 99mTc-sestamibi in Oncology*. Tumori. Vol. 82, No. 1, 1996- 12-21.
4. DELMON-MOINGEON, LI, PIWNICA-WORMS, D, VON DEN ABEELE, AD. et al. *Uptake of Cation Hexakis (2-methoxyisobutyleisonitrile)-Technetium-99m by Human Carcinoma Cell Line in Vitro*. Cancer Res. Vol. 50, No. 7, 1990- 2198-2202.
5. PIWNICA-WORMS, D, and HOLMAN, BL. *Noncardiac Applications of Hexakis-(alkylisonitrile)-Technetium-99m Complexs*. J Nucl Med. Vol. 31, No. 7, 1990- 1166-1167.
6. CHEN, LB. *Mitochondrial Membrane Potential in Living Cells*. Ann Rev Cell Biol. Vol. 4, No. 2, 1988- 155-181.
7. SUTTER, CW, and SHELTON, DK. *Tc-99m Sestamibi Uptake and Retention in a large Hepatoma*. Clin Nucl Med. Vol. 20, No. 12, 1995- 1091.
8. GIBSON, JB, and SOBIN, LH. 1978- *Histological Typing of Tumours of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. WHO, Geneva. 20-22.
9. SCOPINARO, F, SCHILLACI, O, SCARPINI, M, et al. *Technetium-99m sestamibi: An Indicator of Breast Cancer Invasiveness*. Eur J Nucl Med. Vol. 21, No. 9, 1994- 984-987.
10. شبيب، حمزة، سعد، بسام. دور الـ *Technetium-99m Sestamibi* في دراسة ومتابعة السرطانات القصبية ونقائلها. مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية، سلسلة العلوم الصحية، المجلد 27، العدد 1، 2005-151-162.
11. PIWINICA-WORMS, D, CHIU, ML, BUDDING, M, et al. *Functional Imaging of Multidrug- Resistance P-Glycoprotein with an Organotechnetium Complex*. Cancer Res. Vol. 53, No.5, 1993- 977-984.
12. TAKANISHI, K, MIYAZAKI, M, NAKAJIAMA, T. *Immunohistochemical Study of Expression of P-glycoprotein in Hepatocellular Carcinoma*. Acta Hepatol jpn Vol. 34, No. 7, 1993- 882-887.
13. KABASAKAL, L, OZKER, K, HAYWARD, M, et al. *Technetium-99m Sestamibi uptake in Human breast Carcinoma Cell Lines*. Eur J Nucl Med. Vol. 23, No. 5, 1996- 568-570.
- 14- WAKABAYASHI, H, TAKI, J, INAKI, A, et al. *Prognostic Value of Tc-99m-MIBI of Preoperative Chemotherapy in Patients with Malignant Bone and Soft-Tissue Tumors*. Clin Nucl Med. Vol. 37, No. 1, 2012- 1-8.
- 15-WANG,H; CHEN, X,P; QIU, F,Z. *Correlation of Expression of Multidrug Resistance Protein and Messenger RNA with 99mtc-Methoxyisobutyl Isonitrile (MIBI)Imaging in Patients with Hepatocellular Carcinoma*. World J Gastroenterol. Vol. 10, No. 9, 2004- 1281-1285.