



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK KEMİK LEZYONLARINDA Tc-99m MDP
TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE FDG-PET TÜMÖR
TARAMA GÖRÜNTÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertan ŞAHİN
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER**

Aralık-2007

**T.C
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**METASTATİK KEMİK LEZYONLARINDA Tc-99m MDP
TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE FDG-PET TÜMÖR
TARAMA GÖRÜNTÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ertan ŞAHİN
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER**

**METASTATİK KEMİK LEZYONLARINDA Tc-99m MDP TÜM VÜCUT
KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE FDG-PET TÜMÖR TARAMA
GÖRÜNTÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ertan ŞAHİN

13.12.2007

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Ayşe BALAT

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “ Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum

(İmza).....

Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle “ Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur

(İmza).....

Yrd. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN
2. Yrd. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER
3. Prof. Dr. Kemal BAKIR
4. Doç. Dr. Celalettin CAMCI
5. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerek uzmanlık eğitimim süresince gerekse tez çalışmamın her safhasında benden bilgisini, desteğini, hoşgörüsünü ve vaktini esirgemeyen çok değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Y. Zeki ÇELEN' e , Sn. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ' a ve Sn. Yard. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve tüm Nükleer Tıp personeline ve her zaman her konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili eşime ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Ertan ŞAHİN
Gaziantep-2007

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İskelet sistemi embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi.....	3
2.2.Kemik metastazlarının fizyopatolojisi.....	4
2.3.Kemik metastazlarının sıklığı.....	6
2.4.Kemik metastazlarında klinik bulgular.....	7
2.5.Kemik metastazlarında tanı yöntemleri.....	8
2.5.1. Radyolojik görüntüleme yöntemleri.....	8
2.5.2. Sintigrafik görüntüleme yöntemleri.....	10
2.5.3. Laboratuar bulguları.....	19
2.5.4. Biopsi.....	19
2.6.Kemik metastazlarında tedavi.....	20
2.6.1. Lokal tedaviler.....	20
2.7.1. Sistemik tedaviler.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.Hastalar.....	23
3.2.PET çalışması.....	23
3.3.Kemik Sintigrafisi çalışması.....	25
3.4.Değerlendirme.....	25
3.5.İstatistiksel analiz.....	26
4.BULGULAR.....	27
4.1.Metastatik kemik lezyonlarının dağılımı.....	27
4.2.PET/ BT bulguları.....	27

	Sayfa
4.3.Kemik sintigrafisi bulguları.....	31
4.4.PET ile Kemik Sintigrafisinin karşılaştırılması.....	35
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43

ÖZET

METASTATİK KEMİK LEZYONLARINDA Tc-99m MDP TÜM VÜCUT KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE FDG-PET TÜMÖR TARAMA GÖRÜNTÜLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ertan ŞAHİN, Uzmanlık Tezi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yard. Doç. Dr. Sabri ZİNCİRKESER

Aralık 2007, 52 sayfa

FDG-PET onkolojide önemli yeri olan ve giderek yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. Biz bu çalışmada kemik metastazlarının PET ile saptanmasını değerlendirmeyi ve konvansiyonel bir teknik olan kemik sintigrafisi ile doğruluğunu-duyarlılığını ve özgüllüğünü karşılaştırmayı amaçladık.

Şubat 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na FDG-PET/BT yapılmak üzere gönderilen ve aynı zamanda yakın tarihli (en fazla 1 ay) Tc99m-Metilendifosfanat (Tc-99m-MDP) ile tüm vücut kemik sintigrafisi yapılmış olan malignite tanısı almış toplam 41 hasta bu çalışmaya alındı. Hastaların 22'si kadın, 19'u erkekti; yaş aralığı 39-84; ortalama yaş 58.4 ± 10.2 yıl idi. Bu hastaların 17'si meme kanseri (%41), 16'sı akciğer kanseri (%39), 2'si primeri bilinmeyen tümör (%5), 2'si prostat kanseri (%5), 1'i larinks kanseri (%2.5), 1'i renal kanser (%2.5), 1'i ösefagus kanseri (%2.5), 1'i multipl myeloma (%2.5) idi.

Hastaların hepsinin PET görüntülemesi anabilim dalımızda mevcut olan 2 kesitli entegre Siemens Biograph 2 PET/BT cihazı ile yapılmıştı. Tüm vücut kemik sintigrafisi görüntülemeleri ise 34 (%83) hastada düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) kullanılarak Philips Forte Çift Dedektörlü Gama kamera cihazı ile bizim merkezimizde, 7 (%17) hastada ise farklı dış merkezlerde yapılmıştı.

Kemik metastazlarının tespit edilmesinde tüm çalışma grubunda FDG-PET/BT'nin doğruluğu %85.2 ; duyarlılığı %86.9 ; özgüllüğü %82.3 iken, KS'inde doğruluk %82.5 ; duyarlılık %90.5 ; özgüllük %69.4 idi. Buna paralel olarak meme ve akciğer kanserlerinin yaptığı kemik metastazlarında PET/BT'nin doğruluğu ve özgüllüğü kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulundu. Osteolitik ve osteosklerotik metastazların saptanmasında iki tetkik arasında farklılık izlenmezken osteolitik lezyonlarda ortalama SUVmax değerleri osteosklerotik lezyonlara göre daha yüksek bulundu.

Sonuç olarak kemik metastazlarının saptanmasında FDG-PET/BT'nin doğruluğu ve özgüllüğü kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunurken, kemik sintigrafisinin duyarlılığı daha yüksek bulundu ve iki tetkikin birbirinin tamamlayıcısı olarak kullanılmasının daha yararlı olacağı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Tc-99mMDP, FDG-PET, Kemik sintigrafisi, Kemik metastazı

ABSTRACT

THE COMPARISON OF Tc99m-MDP WHOLE BODY BONE SCINTIGRAPHY WITH FDG-PET TUMOR SCANNING IMAGES IN THE DETECTION OF METASTATIC BONE LESIONS

Dr. Ertan SAHIN, Recidency Thesis, Nuclear Medicine Department

Supervizor: Asis. Prof. Dr. Sabri ZINCIRKESER

December 2007, 52 pages

FDG-PET which has an important place in oncology and getting wide spread, is an imaging method. In this study we aimed to evaluate the detection of bone metastases and the comparison of accuracy, sensitivity and spesificity with FDG-PET and conventional bone scintigraphy technics.

In this study, between February 2006-February 2007 forty-one patients with malignancy who received both PET and Tc99m-Methylenediphosphonat (Tc99m-MDP) with bone scintigraphy within one month were retrospectively analyzed in the Nuclear Medicine Department of Gaziantep University Faculty of Medicine. Twenty-three of patients were females and eighteen of them were males; age range 39-84, mean age 58.4 ± 10.2 years old. These patients were 17 breast cancers (%41), 16 lung cancers (%39), 2 unknown primary tumors (%5), 2 prostate cancers (%5), 1 laryngeal cancer (%2.5), 1 renal cancer (%2.5), 1 esophageal cancer (%2.5) and 1 multiple myeloma (%2.5).

All patient were examined with whole body PET scanner with two slices entegrated Siemens Biograph 2 PET/CT. The whole body bone scintigraphy imagings of 34 (%83) patients were performed in our department with Philips Forte Dual Head Gamma Camera using low energy-high resolution collimators (LERH) and the whole body bone scintigraphy imagings of 7 (%17) patients were outside.

In the detection of bone metastases with FDG-PET/CT while the accuracy was %85.2, sensivity was %86.9, spesificity was %82.3, in the bone scintigraphy accuracy was %82.5, sensivity was %90.5, spesificity was %69.4. Just like this, in the bone metastases of breast and lung cancers, the accuracy and the spesificity of PET/CT were found higher than the bone scintigraphy. In the detection of osteolytic and osteosclerotic metastases no difference was found between two studies but in osteolytic lesions mean SUVmax was higher than osteosclerotic lesions.

As a result, in the detection of bone metastases while the accuracity and spesificity of FDG-PET/CT was higher than bone scintigraphy, the sensivity of bone scintigraphy was higher than PET/CT. At last, it was convinced that it would be more useful to use both studies as the complementary of each other.

Key words: Tc-99mMDP, FDG-PET, Bone scintigraphy, Bone metastases

KISALTMALAR

PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FDG	: Fluoro-2-deoksi-D-glukoz
Tc	: Teknesyum
MDP	: Metilendifosfonat
HEDP	: Hidroksietilendifosfonat
HMDP	: Hidroksimetilendifosfonat
PTHrP	: Parathormon salgılatan faktör
TGF-α	: Değiştiren büyüme faktör- α
TGF-β	: Değiştiren büyüme faktör- β
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme α
SPECT	: Tek Foton Emisyon Komputerize Tomografi
BGO	: Bizmut Germanat
GSO	: Gadolinium Oksiortosilikat
LSO	: Lutesyum Oksiortosilikat
GLUT	: Glukoz taşıyıcı transmembran protein
SUV	: Standardize Edilmiş Uptake Değeri
ALP	: Alkalen Fosfataz
SGOT	: Serum Gutamik Okzaloasetik Transaminaz
LDH	: Laktik Dehidrogenaz
LHRH	: Lutein Hormon Salgılatıcı Hormon

TABLO, ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

<u>Tablolar</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Primer tümör tanısına göre kemik metastazı insidansı.....	7
Tablo 2. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler.....	14
Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri.....	24
Tablo 4. PET/BT bulgularının değişik parametrelere göre değerlendirmesi.....	29
Tablo 5. Kemik sintigrafisi bulgularının değişik parametrelere göre değerlendirmesi...35	

<u>Şekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması.....	13
Şekil 2. FDG'nin glukozu benzer şekilde hücre içine alınması.....	16

<u>Resimler</u>	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Tokal vertebrada soliter kemik metastazı olan hastanın PET/BT ve kemik sintigrafisi görüntüleri	28
Resim 2. PET'de saptanırken BT'de saptanamayan metastatik kemik lezyonları	30
Resim 3. Osteolitik (a) ve osteosklerotik (b) karakterli metastatik kemik lezyonlarındaki belirgin farklılık gösteren SUVmaks ortalamaları.....	32- 33
Resim 4. Kemik sintigrafisinde kemik metastazı olarak değerlendirilen ancak PET görüntülerinde patolojik FDG tutulumu izlenmeyen ve benign karakterde olduğuna karar verilen kemik lezyonlar.....	34
Resim 5. Prostat kanserli hastanın PET ve kemik sintigrafisi görüntüleri.....	36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser vakalarının ve kanserden ölüm oranlarının oldukça artmış olmasından dolayı kanserde erken teşhis, tedavi ve takip prognoz açısından çok önemlidir. Ayrıca teşhis edilmiş ve takipteki hastaların rekürrensi veya metastazlarının erkenden tespiti de önem taşımaktadır.

Bilindiği gibi pek çok tümör çeşitli yollarla çevre dokulara, yakın-uzak organlara ve kemiklere metastaz yapabilmektedir ki iskelet birçok kanserin uzak metastaz yeridir. Tümörlerin metastazlarını ve yaygınlığını saptamada çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

İskelet metastazların saptanmasında sintigrafik görüntüleme önemli bir yere sahiptir. Tc-99m ile işaretlenmiş fosfatlı bileşikler (MDP, HEDP, HMDP) ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi metastatik kemik tutulumlarını saptamada çok sensitif bir metod olarak bilinen ve kemik metastazı yönünden yüksek insidansı olan kanserlerde (meme, prostat ve akciğer kanserleri) rutin olarak kullanılan bir yöntemdir (1-3). Bununla birlikte prognoz üzerine çok az etki etmesi ve sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olması nedeniyle kemik sintigrafisinin kullanımında zorluklar vardır (4). Bu nedenle günümüzde kemik sintigrafisi daha az sıklıkla kullanılmaktadır ve kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinin klinik rolü yeniden değerlendirilmekte olup özellikle klinik evresi 3-4 olan meme kanserlerinde ve PSA'sı yüksek olan prostat kanserlerinde kullanılmaktadır (5).

FDG-PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemede, rekürrensin saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir (1,6-9). FDG-PET FDG'nin glukoz analogu olmasından ve malign hücrelerin artmış glukoz metabolizması mantığına dayanan bir yöntemdir. FDG hücrelere glukoz gibi alınır ve fosforillenerek sitozolde hapsedilir (10-13).

Kemik metastazlarının tespiti; FDG-PET'de kemik ve kemik iliğindeki malign hücrelerin saptanması esasına, kemik sintigrafisinde ise metastatik lezyonlara karşı kemikteki osteoblastik cevaba göre yapılır. PET ve kemik sintigrafisi farklı mekanizmalarla kemik metastazlarını saptadığı için iki yöntem arasında bazı farklılıklar olacağı tahmin edilebilir.

PET ve kemik sintigrafisi ile kemik metastazlarının saptanması ile ilgili birçok yayın yapılmıştır ama hangisinin daha iyi olduğu günümüzde hala tartışmalıdır. Eğer PET kemik sintigrafisine göre karşılaştırılabilir bir tanısal doğruluğa sahipse kanser hastalarına kemik sintigrafisi yapılmadan direk olarak PET çekilebilir. Çünkü PET sadece kemik metastazlarını değil diğer organ lezyonlarını da saptayabilen bir metoddur. Bu yüzden PET ve kemik sintigrafisinin kemik metastazlarını saptamadaki tanısal yeterliliğinin karşılaştırılmasının yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bizim çalışmamızda çeşitli kanserlerdeki kemik metastazlarının saptanmasında; PET'in kemik sintigrafisi yerine kullanılabilirliği değerlendirilecek ve iki yöntemin tanısal doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü karşılaştırılacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İskelet sistemi embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi

Destek dokusu (bağ dokuları, kıkırdak ve kemikler) ve kas dokusu (çizgili ve düz kaslar) türleri mezodermden farklılaşan mezenşim dokusu hücrelerinden gelişirler. Çok erken dönemlerde insan embriyosunun iskeleti, embriyonel bağ dokusundan yapılmış chorda dorsalis ve sklerotom uzantılarından ibarettir. Bir süre sonra iskelet taslaklarını yapan embriyonel bağ dokusu kıkırdak dokusu şeklini alır. Yalnız bazı kafa kemikleri ve klavikula taslağının dokusu bağ dokusu şeklinde gelişir. İntrauterin hayatın 9-10. haftasında kıkırdak dokusundan yapılmış taslakların kemikleşmesi başlar. İskelet parçalarının kemikleşmesi olayı insanlar dünyaya geldikten sonra da devam eder, çok uzun sürer ve ancak 20-25 yaş arasında sona erer (14).

Vücudun çatısı bir çok kemikle beraber bazı bölgelerdeki kıkırdaklardan yapılmıştır. Bu çatının kemik parçası iskeleti meydana getirir. İskelet sistemi aksiyel ve apendiküler kemiklerden oluşur. Kranyum, toraks, vertebralar ve pelvis aksiyel iskeleti, uzun kemikler ise apendiküler iskeleti oluşturur. Kemikler fonksiyonel olarak iki ayrı histolojik yapı gösterirler. Trabeküler (spongioz) kemik az sayıda gevşek lameller yapılardan oluşur kemiğin esnekliğini sağlar. Daha çok aksiyel iskelette bulunur. Kortikal kemik lameller yapının içiçe yerleşmesinden oluşur ve kemiğin sertliğinden sorumludur. Sıklıkla uzun kemiklerde bulunur.

Kemikte üç tip hücresel eleman vardır. Osteoblastlar yeni kemik oluşumunu sağlar ve kemik matriksinin (kollojen ve mukopolisakaritler) sentezine aktif olarak katılır. Osteositler 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. Bu hücrelerin eşgüdümlü fonksiyonları ile osteogenesis sırasında her kemiğin definitif şekil alması yanında, bir kemiğin eskiiyip yaşlanan bölümlerinin yıkılıp yerine mekanik stabilitesi ve dolayısıyla yük taşıma gücü yüksek yeni kemik dokusunun yapılması sağlanmış olur. Devamlı bir yıkım ve yerine yeniden yapım faaliyeti içerisinde olan kemik, çok canlı ve aktif bir değişim içindedir. Söz konusu substitusyon sonucu kemik dokusu, özellikleri ve nitelikleri ile sürüp gider. Eğer bunda herhangi bir nedenle düzensizlik olursa, mesela osteoblast ve osteoklast

fonksiyonları arasındaki dengeli eşgüdüm bozulursa, patolojik durumlar ortaya çıkar. Kemiğin kimyasal yapısı, organik ve inorganik olmak üzere iki kısımdan oluşur. İnorganik kısım (mineral yapı), hidroksiapatite çok benzeyen bir kalsiyum fosfat kompleksinden meydana gelir. Organik kısım şekilli elemanlar dışında kollojen, mukopolisakkarid ve glikoproteinlerden oluşur (15-17).

2.2.Kemik metastazlarının fizyopatolojisi

Metastaz habis tümörlerden ayrılan hücrelerin damarlar, vücut boşlukları ya da doku aralıkları ile uzaklara taşınmış olan ve buralarda primer odak ile fiziksel bağlantısı olmayan hücre topluluklarıdır (18).

Metastaz meydana gelebilmesi için aşağıdaki unsurlar gereklidir:

- 1-Tümör dokusu damarlanabilmeli.
- 2-Primer odakta tümör hücreleri çoğalabilmeli.
- 3-Primer odaktan ayrılabilmek için tümör hücrelerinin adezyon yeteneği azalmış olmalı.
- 4-Tümörlerde invazyon yeteneği olmalı.
- 5-Tümör hücrelerinin kan veya lenf yoluyla embolus oluşturması ya da bir sıvı (beyin-omurilik sıvısı) ile taşınabilmesi veya bir boşluğa düşmeleri (periton, plevra) ile yer değiştirebilmeleri.
- 6-Tümör hücrelerinin humoral ve hücrel immün reaksiyon etkisinden kendilerini koruyabilmeleri.
- 7-Tümör hücreleri buldukları damar içinde tutunabilmeli ve dokuya çıkabilmeli.
- 8-Bu yeni ortamda yaşayıp çoğalabilmeli.

Ayrıca primer tümörün çapı, diferansiyasyon derecesi, bulunduğu ortamın şartları ve organizmanın immün yeteneği metastaz oluşumunu etkileyebilecek diğer faktörlerdir (18).

Metastaz Yolları

1-Lenf yolu ile yayılma: Lenf yolu ile yayılma karsinomlarda daha sık görülürken sarkomlarda bu yol ile yayılım azdır.

2-Kan yolu ile yayılma:

a)Ven yolu ile yayılma

b)Arter yolu ile yayılma

Karsinomlar daha çok lenf yolu ile yayılır. Ancak tiroidin folliküler karsinomu ve

böbrek karsinomu (hiper nefrom) sıklıkla kan yolu ile yayılmaktadır.

Tümör hücreleri kapillerler ve arteriyovenöz şantlarla arteriyel dolaşıma geçerler. Ayrıca çölemik yol ile yayılma sonucu seröz yüzeye çıkabilen tümör hücreleri oradan boşluğa dökülebilir ve Krukenberg tümöründe olduğu gibi, mide yada bağırsak karsinomları overlerde implant metastazları oluşturabilir. Yine beyin-omurilik sıvısı yolu ile ependimomalarda olduğu gibi tümör hücreleri meninkslere ve spinal kanala taşınabilir. Böbrek pelvisi karsinomalarında olduğu gibi, epitelle döşeli yollarda (üreterler) implantasyon metastazları oluşabilir. Aspirasyon biopsilerinde, enjektörün dışarı çekilmesi esnasında transplantasyon metastazları meydana gelebilir (18).

Malign hücreler öncelikle direkt yayılma ve seröz boşluklara dökülerek implante olma şeklinde disemine olurlar, fakat daha sonra primer tümörün etrafındaki dokuların invazyonu ile kan ve lenf damarlarında infiltre olur. Lenf damarları, kan damarlarıyla yakın ilişkide olduklarından yada sonunda lenf dolaşımı da venöz dolaşıma katıldığı için, lenfatik yayılım da neticede hematojen yayılıma dönüşmüş olur. Böylece hematojen yolla taşınan hücreler vücudun bir çok yerine ulaşabilir (19).

Tümör tarafından salgılanan tümör angiogenesis faktör tümör içerisine doğru yeni kapillerlerin oluşmasını sağlar. Bu yeni damarların yapılarındaki bozukluklar tümör hücrelerinin daha kolay bir şekilde damar içine girebilmelerini ve tümör embolileri şeklinde geçişlerine imkan verir (20).

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 (21-25).

Osteolitik kemik metastazlarında kemik hasarı, artmış osteoklast aktivitesine ve tümör hücrelerinin direkt etkisine bağlı olarak meydana gelmektedir. Osteoklast aktivite edici faktörler lokal ve sistemik faktörler olarak sınıflanabilir.

Osteoklast aktivite edici lokal faktörler:

1. Prostaglandin E1 ve E2; meme hücreleri tarafından üretilirler ve östrojenler-antiöstrojenler tarafından düzenlenirler.
2. Prokatepsin D; meme kanserli hücrelerden salgılanır ve lizozomal bir proteaz olan katepsin D'nin öncülüdür.

3.Vitamin D'ye benzeyen steroidler; meme kanseri olgularında kemik rezorbsiyonundan sorumlu tutulan faktörlerdir.

4.Tümör hücrelerinin ürettiği, bağışıklık sistemini aktive edici faktörler; bağışıklık sisteminin aktive olması ile osteoklastları stimüle edici tümör nekrozis faktör ve interlökin gibi sitokinlerin salgılanmasını sağlayarak indirek olarak etki etmiş olurlar (24, 26-28).

Osteoklast aktivite edici sistemik faktörler:

1.Paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTH-rP); metastatik meme kanser hücrelerinden üretilirler ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. Ayrıca böbrekte tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu stimüle ederek in vivo olarak hiperkalsemiye neden olur.

2.Transformin Growth Faktör alpha (TGF- α); mitojenik bir polipeptid olup osteoklast formasyonunu ve osteoklastik kemik rezorbsiyonunu stimüle eder.

3. Transformin Growth Faktör beta (TGF- β); osteoklastik kemik rezorbsiyonu olmakla birlikte inhibitör olarak da etki eder (24,28,29).

Tümör hücreleri ilik kavitesine yayıldıklarında genellikle osteoblastik aktiviteyi harekete geçirirler. Osteoblastik kemik metastazına en sık prostat kanserinde rastlanır. Diğer karsinomlarda da görülür. Prostat kanser hücreleri osteoblast stimülatör faktörler üreterek yeni kemik formasyonunu stimüle eder (24,28,29).

2.3.Kemik metastazlarının sıklığı

Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonları olup, ileri evre kanserli olguların %65'inde kemik metastazı bulunmaktadır (30).

Uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta kemik metastazları görülür. Çoğunlukla genç ve erişkinlerde görülmekte olup çocukluk çağında nadir rastlanmaktadır. Kemik metastazları %80 aksiyel iskelet, %10 kranyum, %10 uzun kemiklerde görülür. 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 (31-34) .

Tüm kemik metastazları değerlendirildiğinde; %80'den fazlasının meme, prostat, akciğer, böbrek ve tiroid kanserlerinden meydana geldiği görülmektedir. Kemik

metastazları en sık olarak; erkeklerde prostat kanserinde, kadınlarda meme kanserinde görülür. Tablo-1'de kemiğe metastaz yapma sıklıklarına göre primer tümörler gösterilmektedir (31,34,35).

Tablo1. Primer tümör tanısına göre kemik metastazı insidansı

Primer tümör bölgesi	Kemik metastaz görülme sıklığı
Prostat	%30
Meme	%22
Böbrek	%16
Tiroid	%12
Akciğer	%10
Testis	%10
Malign Melanoma	%7
Nazofarenks	%7
Mesane	%5
Rektum	%5
Serviks	%4
Primeri bilinmeyen	%30

2.4.Kemik metastazlarında klinik bulgular

İskelet metastazlarının en önemli belirtisi lokalize ağrıdır. Ağrının özelliği başlangıçta; hareketle ilişkisi olmayan, gelip geçici olmakla birlikte bazen süregelen, düzelmeyen ve gittikçe kötüleşen vasıftadır. Metastatik kemik tümörleri ile primer kemik tümörlerindeki ağrı paterni çoğunlukla birbirine benzer. Kemik metastazlarındaki ağrı, biyolojik ve mekanik olmak üzere iki nedene bağlı olabilir. Biyolojik ağrı oluşmasında; tümör hücreleri tarafından salınan lokal sitokinler ve substans-P, prostaglandin, bradikinin gibi kimyasal mediatörler ile tümör hücrelerinin normal kemik dokusu ile yer değiştirerek periosta gerilmeye neden olması rol oynar. Mekanik ağrı ise metastaz nedeniyle kemiğin normal yapısının bozulması sonucu fiziksel egzersize bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır. Ancak bazı metastatik kemik lezyonlarında ağrı görülmeyebilir. Ağrıya ilaveten bazı klinik bulgular ortaya çıkabilir ki bunlar tutulum bölgesiyle ilgilidir. Örneğin lumbal vertebra metastazlarında spinal kordun veya kauda

ekuinanın sekonder epidural basısına bağlı olarak alt bel ağrısı ve siyatik gibi bulgular ortaya çıkabilir (22,24,31,36,37).

Bunun dışında kemik metastazlarında hareket kısıtlılığı, patolojik kırıklar (sıklıkla femurda), parapleji, malign hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliği ve depresyon gibi ciddi morbiditeye neden olabilecek komplikasyonlar gelişebilir (36,38,39).

2.5.Kemik metastazlarında tanı yöntemleri

Tanı yöntemleri arasında; radyolojik görüntüleme yöntemleri (konvansiyonel radyografi, bilgisayar tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme), sintigrafik görüntüleme yöntemleri (kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi), laboratuvar bulguları ve biopsi yer alır.

2.5.1. Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Kemik lezyonları radyolojik olarak osteolitik, osteosklerotik ve mikst tip olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır.

Osteolitik lezyonlar osteolizis sonucundaki kemik destrüksiyonunu yansıtır. Bu tip lezyonlara sıklıkla tiroid, böbrek, mesane, malign melanoma ve gastrointestinal sistem tümörlerinin kemik metastazlarında ve multipl myelomada rastlanmaktadır. Kemik erozyonu bazen iyi sınırlı olabileceği gibi bazen de kemik korteksinde geniş erozyonlar şeklinde görülebilir. Radyolojik olarak vertebralarda köşelenme, şekil bozukluğu ve kollaps şeklinde bulgu verirler (40-42).

Osteosklerotik lezyonlarda kemik yapımı artışı vardır. En sık prostat kanserinde bu tip lezyonlar görülür. Bunun dışında mide, nazofarinks, kolon (müsinöz karsinom), karsinoid tümörler ve medülloblastom'da da osteosklerotik kemik metastazları görülebilir (40,42).

Mikst tip lezyonlarda hem kemik yıkımı hem de kemik yapımı söz konusudur. Meme, akciğer, serviks, over ve testis tümörlerinde mikst tip kemik metastazları görülür (40,42).

a) Konvansiyonel radyografi:

Diğer görüntüleme yöntemlerine göre kemik metastazlarını saptamada hassasiyeti daha düşük olmakla birlikte, bu yöntemle kompakt kemiklerdeki kortikal erozyonlar ve spongiyöz kemiklerde oluşan ileri derecedeki destrüksiyonlar saptanabilir. Bu yöntem özellikle kemik korteksini değerlendirmeye çok uygun olup metastazlara bağlı patolojik fraktürleri değerlendirilebilir (40,42).

b) Bilgisayarlı Tomografi:

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan bir lezyon konvansiyonel radyografide görülmemişse ve klinik olarak metastaz düşünülüyorsa tanı için bilgisayarlı tomografi (BT) yapılması gerekir. BT'de kortikal kemik destrüksiyonu, kemik iliğine metastaz uzanımı, yumuşak doku invazyonu ve komşu nörovasküler yapıların tutuluşu konvansiyonel radyografiye göre daha iyi değerlendirilir. Ayrıca sakrum, vertebra, kraniovertebral bileşke gibi radyografide değerlendirilmesi zor alanlarda da BT tercih edilebilir. BT'de osteoblastik metastazlar hiperdens, osteolitik metastazlar ise hipodens olarak görülür (29,42-45).

c) Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Kemik sintigrafisinde pozitif olarak tanımlanan bir lezyonun değerlendirilmesinde konvansiyonel radyografi ve BT ile sonuç alınamamışsa MRG yapılır. MRG multiplanar (çok yönlü) görüntü imkanı vermesi ve yüksek rezolüsyonu nedeniyle lezyonların değerlendirilmesinde direk grafi ve BT'ye göre daha üstündür. Bu özelliklerinden dolayı palyatif cerrahi tedavi ve radyoterapi öncesi metastik lezyonun sınırlarını daha iyi değerlendirme imkanı sağlayacağı için MRG yapılabilir. Kortikal invazyonun saptanmasında BT daha iyi bir yöntem iken kemik iliği tutulumunu göstermede MRG daha üstündür. Yumuşak dokuyu daha iyi göstermesinden dolayı spinal kord basısı gibi bazı klinik bulgularda MRG tercih edilmelidir. MRG'de metastik kemik lezyonları genellikle baskılanmış T1 imajlarda hipointens, T2 imajlarda hiperintens olarak görülür (24,40,42-44,46,47).

2.5.2. Sintigrafik görüntüleme yöntemleri

a) *Kemik sintigrafisi:*

Kemik sintigrafisi radyoaktif izotopların kemiğe olan affinitesinin gösterilmesinden bu yana kullanılan, planar ve-veya tomografik görüntüleme yapılabilen çok sensitiv bir yöntemdir. Aynı anda tüm vücut kemiklerinin metastaz yönünden non-invaziv bir şekilde taranmasına olanak sağlayan yegane görüntüleme yöntemidir. Radyofarmasötik olarak sıklıkla Teknesyum 99m ile bağlanmış fosfat bileşikleri (Tc99mMDP, Tc99mHMDP gibi) kullanılır. Tc-99m'in gama enerjisi 140 keV olup yarılanma ömrü 6 saattir. Yetişkin bir hastaya verilen aktivite dozu 740–1110 MBq (20–30 mCi) arasındadır. Bu radyofarmasötikler kemorezorpsiyon yoluyla kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grubları tarafından tutulurlar. Kemiklerdeki artmış aktivite tutulumu öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve artmış kan akımına veya ikisine birlikte bağlıdır (40,42,45,48).

Kemik metastazları trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'e ulaşınca ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar radyolojik olarak görüntülenemezler. Bundan dolayı sintigrafinin radyografiye diğer bir üstünlüğü de metabolik değişiklikleri anatomik değişiklikler başlamadan önce görüntüleyebilmesidir (49,50).

Kemik sintigrafisi kemikteki anormal lokalizasyonları göstermede son derece duyarlıdır, ancak spesifitesi düşüktür. Malign hastalıklarda kemik sintigrafisi ile saptanan soliter kemik lezyonlarının yaklaşık üçte biri benign olaylardan veya kemiğin normal varyasyonlarından kaynaklanmaktadır. Kemik sintigrafisinde aktivite artışına yol açan benign lezyonlar; kırık dokunun benign tümörleri, osteoid osteoma, paget hastalığı, fibröz displazi, fraktür, travma, osteoartrit, osteomyelit, yumuşak doku enflamasyonu ve daha önce geçirilmiş cerrahi müdahaledir. Artmış aktivite tutulumu gösterebilecek normal kemik alanları; kafa tabanı, kalsifiye tiroid kırıkdağı, kostokondral eklemler, paranasal sinüsler, sternum, sakroiliak eklemlerdir. Buna karşılık daha önce radyoterapi görmüş kemiklerde, çok indiferansiye hücreli tümörlerde veya çok çabuk büyüdüğü için osteoblastik reaksiyon vermeyen kemik metastazlarında yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Olgularda kemik sintigrafisindeki yanlış pozitif/negatif sonuçları azaltmak için detaylı bir anamnez alınması, laboratuvar ve diğer görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilmesi gerekir (49,50).

Sintigrafi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla kullanılırken tedavi sonrası ilk 6 ay içinde kemiklerdeki iyileşmeye bağlı olarak görülen osteoblastik aktivite artışına dikkat edilmesi gerekir. Bu dönemde sintigrafide lezyonların aktivite tutulumunda artış izlenir ve bu duruma alevlenme fenomeni (flare phenomen) denir (25,29,51,52).

Metastatik hastalıklarda kemik sintigrafisi dört şekilde görülebilir:

1- Lezyon bölgesindeki osteoblastik reaksiyona sekonder olarak fokal artmış aktivite tutulumu şeklinde görülürler. Çok sayıda metastatik odağın bulunduğu durumlarda, kemiklerde yaygın ve düzensiz olarak birden fazla aktivite tutulumu görülür.

2- İleri derecede yaygın kemik metastazlarında superscan adı verilen; aksiyel iskelette düzenli olarak artmış aktivite tutulumu, zemin aktivitesinin çok düşük izlenmesi ve böbreklerin vizüalize olmaması ile karakterize bir tablo görülebilir. Bu duruma en sık prostat ve meme kanserleri metastazlarında rastlarız. Ayrıca hiperparatiroidizm gibi metabolik hastalılarda da superscan görünüm izlenebilir.

3- Metastazlar %3 oranında normal görünüm verebilir. Bu durumda kemiklerde metastaza karşı cevap gelişmemiştir. Böyle durumlarda sintigrafi yalancı negatif sonuç verebilir.

4- Nadir olarak metastazlar %2 oranında fotopenik (soğuk alan) lezyonlar şeklinde görülür. Bu durum; lezyon olan bölgedeki kan akımının azalması veya durması, kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından invazyonu, reaktif osteoblastik cevabın çok az olması ve yaygın osteolizis sonucu meydana gelebilir (21,25,50-52).

Sintigrafideki radyasyon dozu X-ışınlı çalışmalardan daha düşüktür. Protezler, radyografik kontrast maddeler ve diğer atenüasyon kaynağı objeler normal yapıların görülmesini engelleyebilir. Ayrıca idrar bulaşması, enjeksiyon hataları, hasta hareketi, incelemeden hemen önce başka bir radyonüklid kullanılması ve enjeksiyondan sonra normal süreden daha erken görüntüleme yapılması da artefaktlara yol açabilir (53).

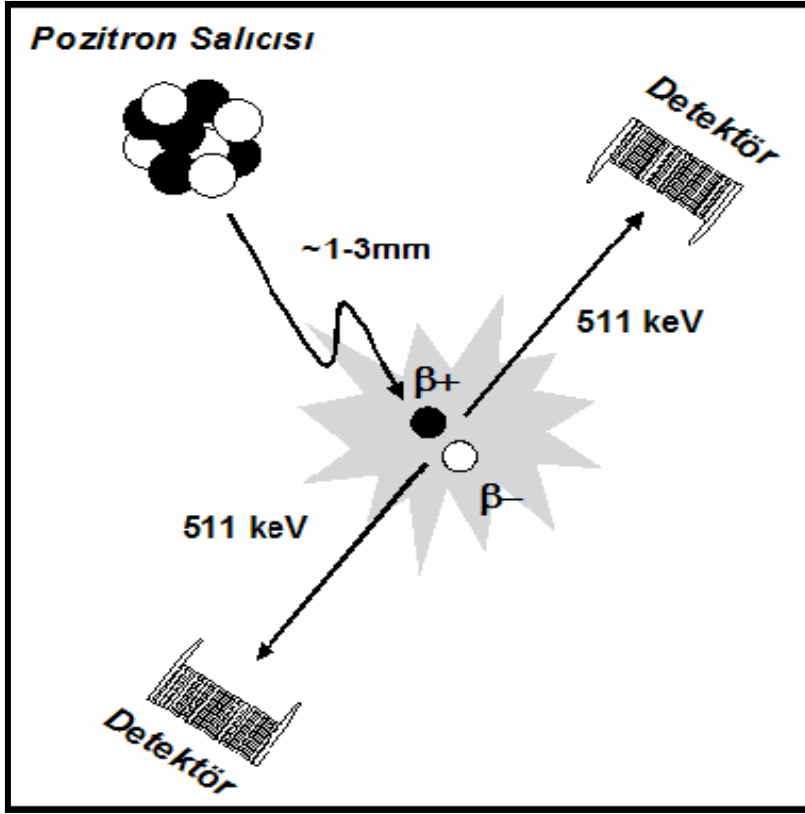
b) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET, dokuların perfüzyonunu, metabolik aktivitesini ve canlılığını (viabilite) yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (54).

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır: (54)

1. Primeri bilinmeyen kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
2. Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
3. Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
4. Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
5. Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
6. Tedavi öncesi evreleme,
7. Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
8. Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
9. Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
10. Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.

PET diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup yapısal detaylardan ziyade fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasetiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasetiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisinde yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir (Şekil 1). PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı kristaller ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin arkasında yer alan ve pozisyon belirleme özelliğine sahip olan foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (55-57).



Şekil 1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması

PET tarayıcının karakterini ve performansını etkileyen faktörler algılayıcı kristalin kimyasal yapısı ve dedektörlerin dizaynıdır. Şu anda kullanılan PET tarayıcılarında Bizmut germanant (BGO), Gadolinium oksitortosilikat (GSO) ve Lutesyum oksitortosilikat (LSO) kristalleri kullanılmaktadır. Kristallerin ışın durdurma gücü, deteksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Yukarıda bahsedilen üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Dedektör dizaynı bakımından ise; “dedicated” diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka (partial ring) tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan farklı önemli bir özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir. Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile

transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmesi ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmış ve aynı pozisyonda PET ve BT'den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (54,58,59).

PET görüntülemeye kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($t_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET görüntülemeye en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı-ömürleri ve elde edilmiş yöntemleri Tablo 2'de özetlenmiştir (54).

Tablo 2. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler.

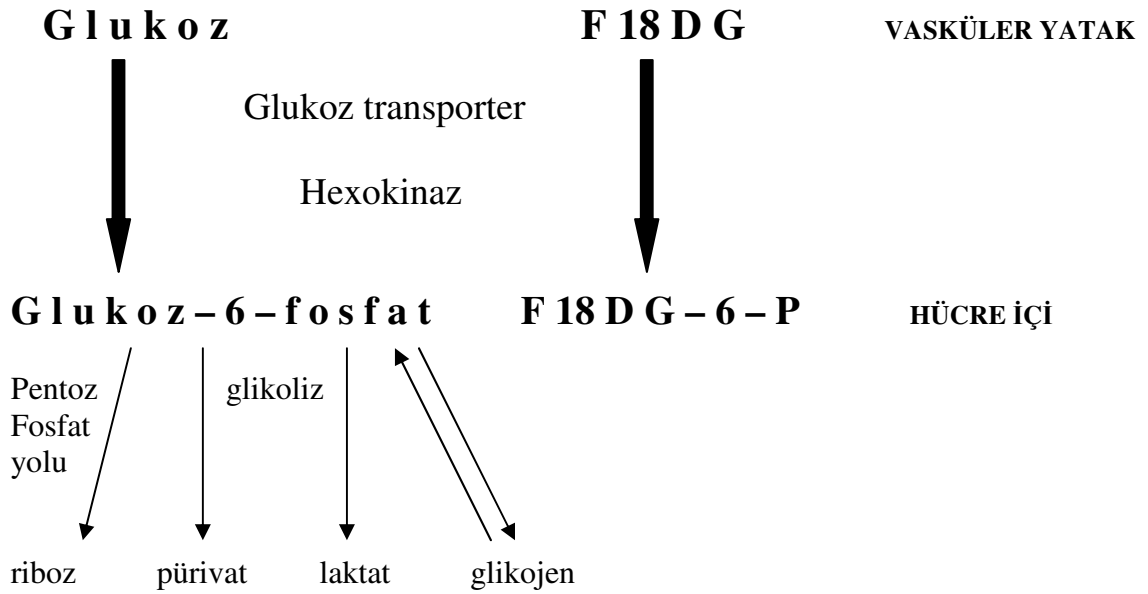
Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.4	Siklotron
Galyum-68	68.3	Jeneratör
Flor-18	109.7	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

Rutin PET uygulamalarında, nispeten diğerlerine göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için nakledilmesi mümkün olan Flor-18 (^{18}F)'li bileşikler kullanılmaktadır. F-18'in fizik yarı-ömürünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir. F-18 ile işaretli fluoro -2-deoxy-D-glucose (FDG) onkolojik PET görüntülemesinde en çok kullanılan ajandır. Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında DNA sentezi, amino asit (a.a.) kullanımı ve glikolizisde artış gibi metabolizmalarında birtakım önemli farklılıklar meydana gelir. Malign

hücrelerdeki artmış aerobik glikolizis yaklaşık 70 yıl önce Warburg tarafından tanımlanmış olup bu değişiklik onkolojide FDG kullanımının biyokimyasal temelini oluşturmaktadır. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür. Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (GLUT 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle GLUT 1 ve GLUT 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (heksokinaz ve fosfofuroktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı düşük defosforilasyon hızı sayılabilir (60-64).

D-glukoz gibi hücre membranından geçen FDG, heksokinaz enzimi ile FDG-6-fosfata fosforileze edilir ve bu aşamadan sonra artık katabolize edilemez ve hücre içinde akümüle olmaya başlar. Glukoz ise heksokinaz ile glukoz-6-fosfata dönüştükten sonra Krebs siklusuyla katabolize olmaya devam eder ve CO₂ ve H₂O oluşur (Şekil 2) (64,65).

Sonuç olarak FDG, glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokularda daha fazla birikecek ve görüntülemeye normal dokulara göre daha yüksek sayım elde edilecektir. Ne yazık ki glukoz metabolizması sadece tümör hücrelerinde artmadığı için FDG tümör için spesifik bir ajan değildir. Sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ve abseler gibi pek çok inflamatuvar lezyonlarda da artmış FDG tutulumu izlenir. Bu durum inflamatuvar hücrelerdeki artmış glikoliz hızıyla ilgilidir. Artmış FDG tutulumunun malign bir patolojiye mi yoksa yukarıda belirtilen benign patolojilere mi ait olduğunu saptayabilmek için dual faz çalışmaları geliştirilmiştir. Dual faz çalışmalarında ek olarak geç görüntüleme yapılmakta ve bu geç görüntülerde FDG tutulumunun devam edip etmediğine veya artış gösterip göstermediğine bakılmaktadır. Geç görüntülerde FDG tutulumunun devam etmesi veya artış göstermesi lezyonun malign karakterde olduğuna işaret eder, ancak yine de bu durum kesin değildir (64,66,67).



Şekil 2. FDG'nin glukoza benzer şekilde hücre içine alınması

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden etkilenmekte olup yüksek kan glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumu azalma göstermektedir. FDG tutulumunun glukoz tarafından engellenmemesi için en az 4 saat açlık ve kan glukoz düzeyinin 150-200 mg/dL altında olması gereklidir. Kan glukoz düzeyi yüksek kimselerde kan glukoz düzeyini 150-200 mg/dL altına indirmek için eş zamanlı insülin uygulaması yapılmamalıdır. Çünkü insülin FDG'nin kas hücrelerinde birikimini arttırarak tümör hücrelerindeki FDG birikimini azaltır. Bazı durumlarda mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla saptanabilmesi için myokardiyal aktiviteyi minimuma indirmek amacıyla 12 saat açlık önerilmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda 10-20 mCi FDG'nin i.v. enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Genel olarak tüm vücut görüntüleme kafa tabanından femur proksimaline kadar olan aralıktan yapılır ve yeni geliştirilmiş hibrid sistemlerde ortalama 20-30 dakika kadar sürmektedir (62,67,68).

FDG vücuttaki biodağılımı glukoza oldukça benzerlik gösterir. Görüntüler değerlendirilirken FDG'nin biodağılım alanlarının bilinmesi fizyolojik FDG tutulumlarının yanlış pozitif yorumlanmasını önler (69,70)

Bu alanlardan bahsedecek olursak:

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG uptake'ine

sahiptir. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan glukoz düzeyine göre oldukça belirgin değişiklik göstermekte olup, toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda myokarda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenmesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir.

Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dilkökü ve tükürük bezlerinde düşükten orta düzeye kadar FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyenlerde masseter kas grubunda, konuşanlarda larinksde de FDG tutulumu gözlenebilir.

Karaciğerde ve dalakta hafif düzeyde artmış FDG izlenirken, granülosit stimülasyon faktörleri kullanılarak yapılan tedaviye bağlı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir.

Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir. Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimülasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağlı olarak artmış kemik iliği aktivitesi gözlenir.

Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı, osteodejeneratif eklem-disk hastalıklarında ve iyileşmekte olan akut kırıklar artmış FDG tutulumu gösterebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağlı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir.

Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken, yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizime bağlı olarak gastrointestinal sistemde ve özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz olmak üzere değişik düzeyde ve paternde FDG uptake'i izlenebilir. Düz kas aktivitesine bağlı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağlı olarak ise özefagusta hafif düzeyde uptake izlenebilir.

Çocuklarda timus dokusunda "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG uptake'i, adolosan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus uptake'i ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir.

Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte vasküler sistemde FDG uptake'i izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir

bulgu olarak kabul edilmelidir.

Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda da değişik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenapozal olgular ile hormon replasman tedavisi alanlar veya emziren bayanlarda meme dokusunda değişik düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir.

FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (62,64,69,80).

Görüntülerin yorumlanmasında yukarıda bahsedilen fizyolojik tutulumlar dışında background aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. PET'in en önemli özelliklerinden birisi de tutulum alanlarındaki aktivitenin sayısallaştırılabilmesidir. Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (maxSUV) ya da maksimum standardize edilmiş uptake değeri (maxSUV) adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir. Bu değeri; plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörler etkiler. Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir ise SUV değeri olarak "1" elde edilecektir. SUV'nin 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış uptake fonksiyonunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Örneğin; soliter akciğer nodüllerinde 2.5'un üzerindeki SUV değerleri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir (57,81-84).

$$maxSUV = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

PET sistemleri rezolüsyon ve uzaysal çözünürlük bakımından gama kamera ve

SPECT sistemlerine göre daha üstün olup daha doğru ve daha iyi görüntüleme imkanı sağlarlar (85).

2.5.3. Laboratuvar bulguları:

Kemik metastazları sonucu kemik matriksi destrüksiyonuna bağlı olarak bazı biyokimyasal markerler yükselebilir. Kemik matriksini oluşturan proteinlerin yaklaşık %85'i tip 1 kollojenden oluşur ve proteolitik enzimler tarafından parçalanması sonucu hidroksiprolin, pirinodilin, deoksipirinodilin, N-terminal ve C-terminal telopeptidler gibi maddeler serumda ve idrarda saptanabilir. Ayrıca kemik destrüksiyonu sonucu hiperkalsemi gelişebilir. Osteolizis sonucu üriner kalsiyum ekskresyonu ve hiperfosfatüri sonucu negatif kalsiyum ve fosfor dengesi oluşur (86-88).

Kemik metastazları kemik iliği tutulumu yaptığı zaman; periferik kanda immatür granülositler, çekirdekli eritroblastlar ve büyük trombositlerin yer aldığı trombositopeni ve lökoeritroblastozis tablosu karşımıza çıkabilir. Bazen şiddetli lökositoz görülürken, myeloid metaplazi, myelofibroz görülebilir. Kanserli hastaların birçoğunda serum laktik dehidrogenaz (LDH) yükselebilir. Kemik iliği tutulumu da varsa LDH'ya ek olarak alkalen fosfataz (ALP), serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) ve ürik asit de artar. ALP kemikte, karaciğerde, barsakta ve plasenta'da da yapılan bir izoenzim olduğu için değerlendirme yapılırken buna dikkat edilmelidir (87,89).

2.5.4. Biopsi:

Kemik metastazlarının kesin tanısı histopatolojik inceleme ile mümkündür. Kemik biopsisi açık biopsi veya çeşitli iğne aspirasyon yöntemleriyle yapılabilir. Özellikle primeri bilinmeyen soliter yada multipl kemik metastazlarında ince iğne aspirasyon biopsisi veya açık biopsi ile kesin tanı ve tedavi yöntemleri belirlenmektedir. Ayrıca soliter kemik lezyonlarının malign-benign ayırımında biopsi çok önemli bir yere sahiptir. Biopsinin kesin tanıyı koymadaki başarısı tümör tipine ve diferansiyasyon derecesine göre değişkenlik gösterir. Örneğin iyi diferansiye tiroid folliküler karsinoması ve malign melanom gibi tümörlerin kemik metastazlarında biopsi ile tanı kolaylıkla konabilirken, prostatın az diferansiye adenokarsinomunda, nazofarinks

tümörlerinde, anaplastik akciğer kanserlerinde ve malign lenfomalarda tanı oldukça zordur (41,42).

2.6.Kemik metastazlarında tedavi

Kemik metastazlarında tedavi multidisipliner bir yaklaşım olup olgular, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, ortopedist, radyolog ve patoloğ tarafından değerlendirilir. Seçilecek tedavide hastanın genel durumu ve yakınmaları ile birlikte beklenen yaşam süresi ve tedaviye bağlı yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak tedavinin amacı; semptomların ve komplikasyonların ortadan kaldırılması, organ fonksiyonunun düzeltilmesi ve korunması, iskelet stabilizasyonu ve lokal kontrolün sağlanmasıdır. Kemik metastazlarında uygulanacak tedaviler sistemik ve lokal olmak üzere ikiye ayrılır. 1-Lokal tedaviler: Eksternal radyoterapi, cerrahi tedavi 2-Sistemik Tedaviler: Kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi, bifosfanatlar, analjezikler, radyoaktif izotoplar (36,40). Aşağıda sırayla bu tedavi yöntemlerinden bazılarını kısaca değineceğiz.

2.6.1.Lokal Tedaviler:

a)Eksternal Radyoterapi:

Radyoterapinin en yararlı olduğu metastatik olgular kemik metastazlarıdır. Kemik metastazlarına bağlı ağrı ve hareket kısıtlılığı palyatif radyoterapi ile büyük oranda giderilebilmektedir. Genellikle asemptomatik kemik metastazlarında radyoterapi önerilmez ama vertebra, femur boynu-trokanterik bölge, humerus gibi ağırlık taşıyan kemiklerdeki metastazlarda semptom olmasa dahi radyoterapi verilir. Geçici olmayan anemi, hiperkalsemi ve dört yada daha fazla metastaz olması radyoterapiyi olumsuz yönde etkileyen faktörlerdir (90-92).

Sistemik tedavilere göre radyoterapi ile yapılan ağrı palyasyonu daha erken ortaya çıkar ve ağrısız dönem daha uzun sürer (90). Tong ve arkadaşlarının (92) yaptığı randomize prospektif bir çalışmada; radyoterapi sonrası minimum ağrı palyasyonu süresinin 20 hafta, tam ağrı palyasyonu süresinin 12 hafta olarak bildirilmiş olup ağrı palyasyonu sağlanan olguların %70'inden fazlasında hayatlarının sonuna kadar relaps

gözenmemiştir.

b)Cerrahi Tedavi:

Onkolojide kemik metastazlarına sekonder olarak meydana gelen patolojik fraktürler önemli bir problem oluşturmaktadır. Patolojik fraktür oluştuktan sonra veya sonradan gelişebilecek olası bir fraktüre engel olabilmek için cerrahi müdahale gerekir. Patolojik fraktürlere yol açan en sık tümörler kemiğe en sık metastaz yapan meme ve prostat kanserleriyle malign melanomadır. Femurda korteksi tutan 2.5 cm. veya daha büyük lezyonlar, femur boynunu tutan herhangi büyüklükte erozyon, uzun kemiklerde %50 ve daha fazla korteks destrüksiyonu, radyolojik olarak pür litik görünümdeki lezyonlar, radyoterapi sonrası kemikteki ağrının devam etmesi, vertebra korpusunda ağrı ile birlikte %50'den fazla destrüsiyon bulunması patolojik fraktür için risk faktörleridir. Metastatik kemik tümörlerinde en sık uygulanan lokal cerrahi prosedürler; segmental rezeksiyon, hemijoint replasman ve komposit orteosintizisdir. Spinal kord basısı durumlarında acil tedavi gereklidir. Yapılacak cerrahi tedavinin amacı; spinal korda veya o bölgedeki sinirlere bası yapan kitleyi kaldırmak stabilizasyon sağlamaktır. En sık kullanılan cerrahi prosedür laminektomi, dekompresyon ve korpektomidir (22,24,29,36,40,93,94).

2.6.2.Sistemik Tedaviler:

a)Sitotoksik Kemoterapi:

Kemik metastazlarının kemoterapi ile tedavi edilmesinde en önemli konu primer tümörün tipinin ve lokalizasyonun bilinmesidir. Kemik metastazlarında kemoterapi ile elde edilen ağrı cevabı genellikle kısmen bir yanıt olmakla birlikte %0-30 arasındadır. Vakaların çoğunda kemoterapötik ajanlara direnç gelişimi ve ağrının nüksetmesi durumları görülür. Ayrıca diğer bir sorun da ilaçların toksik etkilerine bağlı olarak gelişen kemik iliği süpresyonudur. Meme kanserindeki kemik metastazlarında sıklıkla kullanılan kombinasyon rejimi; Siklofosamid: C, Metotraksat: M, Florourasil: F'den oluşan CMF protokoküdür. Kemik metastazlarının kemoterapiye verdiği cevap plevral, pulmoner ve karaciğer metastazlarının kemoterapiye verdiği cevaptan daha iyi iken deri ve lenfatik metastazların verdiği cevaptan daha kötüdür. Prostat kanseri kemiğe en sık

metastaz yapan tümör olup, öncelikle hormonoterapi tercih edilmekle birlikte tedaviye yanıt alınamayan durumlarda kemoterapi uygulanabilir (95-97).

b)Hormonoterapi:

Hormonal tedavinin en sık kullanıldığı kanserler prostat ve meme kanserleridir. Meme kanseri metastazlarının hormonal tedavisi; ablatif cerrahi yöntemler ve additif hormon tedavileriyle yapılmaktadır. Cerrahi yöntemler arasında oofektomi, adrenalektomi ve hipofizektomi yer almaktadır. Additif hormon tedavisinde kullanılan ilaçlar öncelikle tamoksifen, LHRH agonistleri, aromatoz inhibitörleri, progesterinlerdir. Prostat kanseri metastazlarında hormonoterapinin amacı kanser etiyojisinde rol oynadığı bilinen androjenlerin etkilerini ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla cerrahi olarak orşektomi uygulanabilir veya östrojen, progesteron, antiandrojenler ve LHRH analogları gibi ilaçlar kullanılabilir (36,98).

c)Bifosfonatlar:

Bifosfonatlar endojen fosfatazlara dirençli sentetik pirofosfat analogları olup kemik mineral presipitasyonu ve dissolusyonunu regüle ederler. Kemik rezolüsyonunu engellerler. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte osteoklastların kemiğe migrasyonunu ve osteoklastların apoptozisine yol açarak kemik rezorpsiyonunu engellediği düşünülmektedir. Özellikle osteolitik kemik metastazlarının palyasyonunda önemli yere sahiptirler (30,35,36,99).

d) Radyoaktif izotoplar ile tedavi:

Bu tedavi yönteminde tümör hücrelerinin orta ve yüksek enerjili beta partikül radyasyonu etkisi kullanılarak tahrib edilmesi söz konusudur. Ağrı tedavisi için en çok kullanılan radyofarmasötikler sodyum fosfat (P 32), samarium (Sm 153), stronsium klorid (Sr 89) ve rhenium (Re 186)'dır. Bunlar daha çok osteoblastik kemik metastazlarında etkilidirler (100,101).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu retrospektif çalışma için, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izni (sayı: 809, tarih: 13.11.2006) alınmıştır. Şubat 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na gelmiş ve birbiri arasında en fazla 1 ay zaman bulunan Tc 99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve FDG-PET/BT tetkikleri yapılmış olan, malignite tanısı almış toplam 41 hasta bu çalışmaya dahil edildi (Tablo 3). Hastaların 22'si kadın, 19'u erkekti; yaş aralığı 39-84; ortalama yaş 58.4 ± 10.2 yıl idi.

Bu hastaların 17'si meme kanseri (%41), 16'sı akciğer kanseri (%39), 2'si primeri bilinmeyen tümör (%5) , 2'si prostat kanseri (%5), 1'i larinks kanseri (%2.5), 1'i renal kanseri (%2.5), 1'i ösefagus kanseri (%2.5), 1'i multipl myeloma (%2.5) idi.

3.2. PET çalışması

Çalışmaya dahil edilen hastaların PET görüntülemesi anabilim dalımızdaki Siemens Biograph 2 PET/BT cihazı ile yapılmış hastalardı. Hastalar en az 4 saatlik olmak üzere aç olarak randevularına çağrıldı ve radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen önce glukometre ile parmandan kan şekeri ölçüldü. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL'nin altında olan hastalara 0.15–0.20 mCi/kg 18F-FDG iv yoldan enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben radyofarmasötiğin biyodağılımının tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için sakin ve rahat bir ortamda, hareket etmemesi söylenerek hasta 45-60 dakika oturtuldu. Bekleme süresi sonunda hastanın mesanesi boşalttırılarak sırtüstü pozisyonda PET/CT tarayıcının yatağına yatırıldı. Önce rehber amaçlı topogram görüntüleri, ardından verteksten uyluk 1/3 proksimaline kadar olan vücut bölümlerinin kontrastsız BT ve takiben PET görüntüleri alındı. Hastaların görüntüleri ortalama 7-8 yatak pozisyonunda olmak üzere yaklaşık 20-25 dk'da tamamlandı. Primeri bilinmeyen tümör tanılı hastalarda görüntüleme verteksdan ayak ucuna kadar olmak üzere yapıldı. Bu hastalarda görüntüleme süresi diğer hastalara göre 9-15 dakika uzadı.

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

HASTA	YAŞ	CİNS	TANI
HD	42	K	MEME KANSERİ
MD	39	K	MEME KANSERİ
SA	55	K	MEME KANSERİ
AS	64	K	MEME KANSERİ
EB	48	K	MEME KANSERİ
OO	61	K	MEME KANSERİ
BP	42	K	MEME KANSERİ
EY	46	K	MEME KANSERİ
EG	66	K	MEME KANSERİ
RŞ	62	K	MEME KANSERİ
RK	45	K	MEME KANSERİ
EY	66	K	MEME KANSERİ
FP	51	K	MEME KANSERİ
HK	84	K	MEME KANSERİ
ŞA	64	K	MEME KANSERİ
ES	72	K	MEME KANSERİ
HK	64	K	MEME KANSERİ
SÖ	51	K	AKCİĞER KANSERİ
TK	59	E	AKCİĞER KANSERİ
ŞMK	54	E	AKCİĞER KANSERİ
ÖB	52	E	AKCİĞER KANSERİ
MB	66	E	AKCİĞER KANSERİ
ÖK	60	E	AKCİĞER KANSERİ
DD	62	E	AKCİĞER KANSERİ
HA	65	E	AKCİĞER KANSERİ
RŞ	55	E	AKCİĞER KANSERİ
MŞ	55	E	AKCİĞER KANSERİ
MK	46	E	AKCİĞER KANSERİ
HA	80	E	AKCİĞER KANSERİ
MK	57	E	AKCİĞER KANSERİ
MA	62	K	AKCİĞER KANSERİ
HT	44	E	AKCİĞER KANSERİ
AT	59	E	AKCİĞER KANSERİ
ES	72	K	PRİMERİ BİLİNMEYEN TÜMÖR
MAK	46	E	PRİMERİ BİLİNMEYEN TÜMÖR
MK	67	E	PROSTAT KANSERİ
ŞU	57	E	PROSTAT KANSERİ
ŞD	70	K	ÖSEFAGUS KANSERİ
HŞ	59	E	LARİNKS KANSERİ
HY	60	E	RENAL KANSER
SB	66	K	MULTİPLE MYELOMA

3.3. Kemik sintigrafisi çalışması

Çalışmamızdaki hastaların tüm vücut kemik sintigrafisi çekimleri 34 (%83) hastada bizim merkezimizde, 7 (%17) hastada ise farklı dış merkezlerde yapılmışdı. Bizim merkezimizdeki görüntüleme iyi hidrasyon sağlanarak 0.25-0.35 mCi/kg Tc-99m metilendifosfanat (MDP)'ın iv. enjeksiyonundan 2-4 saat sonra, düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu kolimatörler (LEHR) kullanılarak Philips Forte Çift Dedektörlü Gama kamera cihazı ile yapıldı. Ortalama görüntüleme süresi 12-16 dakika idi. Şüpheli alanlara sahip 9 hastada ek spot görüntüleme yapılmışdı.

3.4. Değerlendirme

Kemik sintigrafileri ve FDG-PET/BT görüntüleri 3 nükleer tıp uzmanı, BT ve MR görüntüleri ise radyoloji uzmanı tarafından değişik zamanlarda, birbirlerinden ve diğer sonuçlardan habersiz olarak değerlendirildi.

Kemik sintigrafisi ve PET görüntülerinde kemik metastazlarının değerlendirilmesinde 4 puanlı bir skorlama sistemi kullanıldı:

1. Kesinlikle patolojik tutulum yok
2. Şüpheli patolojik (hafifçe artmış) tutulum var
3. Oldukça patolojik (orta derecede artmış) tutulum var
4. Kesinlikle patolojik (yoğun) tutulum var

BT görüntülerinin değerlendirilmesinde kemik lezyonları 4 kategoride sınıflandı:

1. Litik karakterde metastaz
2. Sklerotik karakterde metastaz
3. Mikst karakterde metastaz
4. Selim karakterde lezyon (dejeneratif, travmatik, artritlik değişiklikler vb.)

Kemik lezyonlarının metastatik olup olmadığına nihai kararı verirken; PET/BT ve/veya kemik sintigrafisindeki lezyonların görünümleri ve dağılımları, varsa BT ve/veya MR görünümleri ve biyopsi sonuçları referans alındı. Biyopsisi olmayan ve

şüphede kalınan olgularda ise diğer laboratuvar tetkikler, takip eden klinisyenin g6r6şu ya da klinik seyirleri dikkate alınarak karara varıldı.

3.5. İstatistiksel analiz:

Lezyon sayısı bakımından kemik sintigrafisi ve PET/BT'nin duyarlılık, 6zg6ll6k ve doğruluk, PPD ve NPD değerleri hem t6m 7alışma grubu i7in; hem de 7alışmamızdaki hastaların b6y6k kısmını oluşturan akciğer ve meme kanserli gruplar i7in ayrı ayrı hesaplandı. Kemik sintigrafisi ve PET/BT y6zdeleri arasındaki farklılıklar McNemar testi ile değerlendirildi. T6m istatistiksel analizler SPSS versiyon 9 kullanılarak yapıldı.

4.BULGULAR

4.1. Metastatik kemik lezyonlarının dağılımı

Bu çalışmaya dahil edilen 41 hastada PET/BT ve kemik sintigrafisi görüntüleri incelenerek toplam 223 kemik lezyonu saptandı. Bu lezyonların 138'i (%62) iskelet metastazı olarak yorumlanırken, 85'i (%38) benign karakterli kemik lezyonu olarak değerlendirildi.

İskelet sistemindeki metastatik lezyonların %63'ü aksiyel, %37'si apendiküler iskelette saptanırken, metastatik kemik lezyonların %41'i vertebral kolonda izlendi. Kranial kemiklerde, meme kanserli 2 hasta ile akciğer kanserli 1 hastada toplamda 4 metastatik lezyon saptandı. Metastatik kemik lezyonları 40 hastada multiple odaklar halinde iken, akciğer kanser tanısı almış 1 hastada torakal vertebrada soliter kemik lezyonu şeklindeydi (Resim 1).

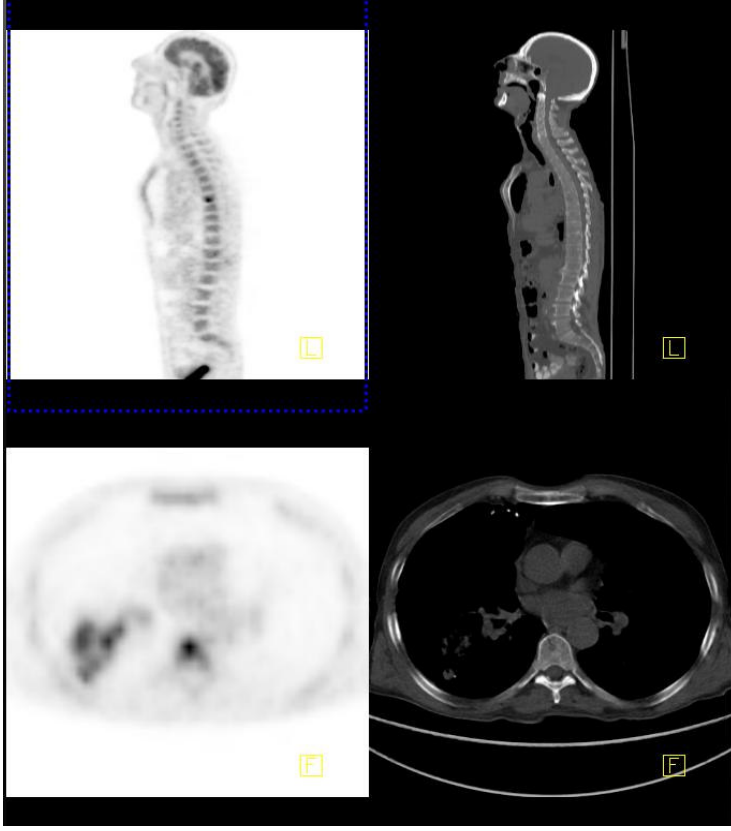
İskelet metastazı olarak yorumlanan 138 lezyonun 136'sına görüntüleme yöntemleriyle veya klinik olarak metastaz tanısı konurken, 2 lezyon biyopsi ile metastaz tanısı aldı.

4.2. PET /BT bulguları

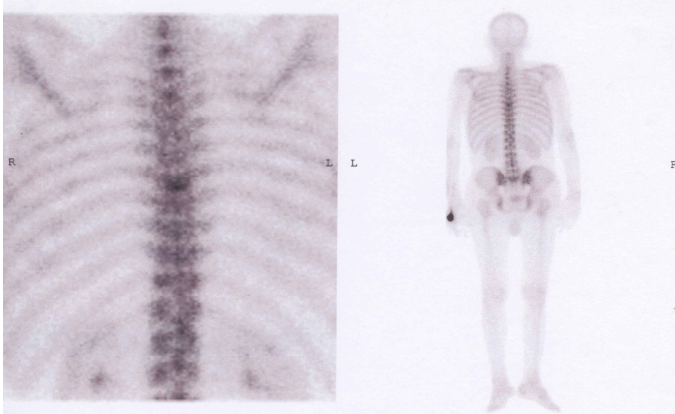
Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardaki metastatik 138 kemik lezyonunun 120'si (%87) PET/BT görüntülerinde tespit edilirken, 18'i (%13) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 85 kemik lezyonunun 15'i (%17) PET/BT görüntülemeye kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir.

Meme kanserli 17 hastadaki 42 metastatik kemik lezyonunun 37'si (%88) PET/BT görüntülerinde tespit edilirken, 5'i (%12) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 22 kemik lezyonunun 4'ü (%18) PET/BT görüntülemeye kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer kanserli 16 hastadaki 38 metastatik kemik lezyonunun 34'ü (%89) PET/BT görüntülerinde tespit edilirken, 4'ü (%11) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 20 kemik lezyonunun 3'ü (%15) PET/BT görüntülemeye kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir.



a)



b)

Resim 1. Tokal vertebrada soliter kemik metastazının PET/BT (a) ve kemik sintigrafisi (b) görüntüsü

PET/BT görüntülemesinde metastatik kemik lezyonlarına göre hem genel olarak hem de akciğer ve meme kanserlerine göre elde edilen doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri Tablo 4' de verilmiştir.

Tablo 4. PET/BT bulgularının değişik parametrelere göre değerlendirmesi.

	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	GP	GN	YP	YN
Genel	190/223 %85.2	120/138 %86.9	70/85 %82.3	120/135 %88.8	70/88 %79.5	120	70	15	18
Meme	55/64 %85.9	37/42 %88.0	18/22 %81.8	37/41 %90.2	18/23 %78.3	37	18	4	5
Akciğer	51/58 %87.9	34/38 %89.4	17/20 %85.0	34/37 %91.8	17/21 %80.9	34	17	3	4

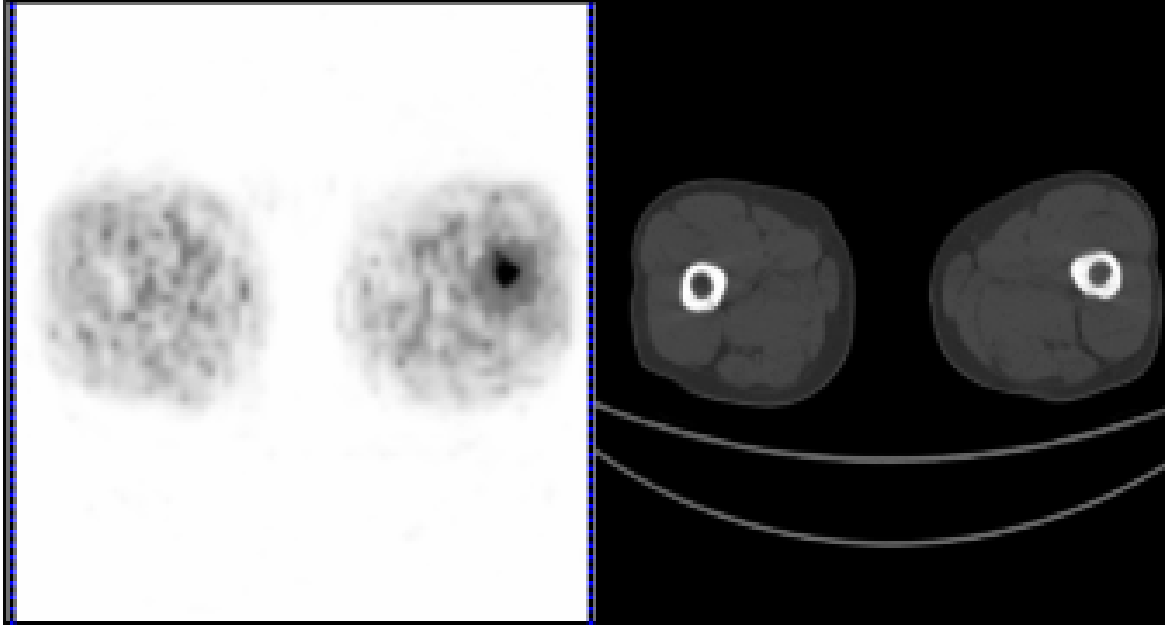
PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer; GP: Gerçek Pozitiflik; GN: Gerçek Negatiflik; YP: Yalancı Pozitiflik; YN: Yalancı Negatiflik.

Tüm hastalardaki PET/BT görüntülerinde tespit edilen 138 metastatik kemik lezyonunun BT görüntüleri incelendiğinde bunların 71'i (%51.5) mikst, 36'sı (%26) litik, 21'i (%15.2) sklerotik karakterde iken 10 lezyon (%7.3) BT görüntülerinde tespit edilemedi. BT'de tespit edilemeyen toplamdaki 10 lezyonun 6'sı kostalarda iken 4'ü femur ve humerus medüllasındaydı (Resim 2).

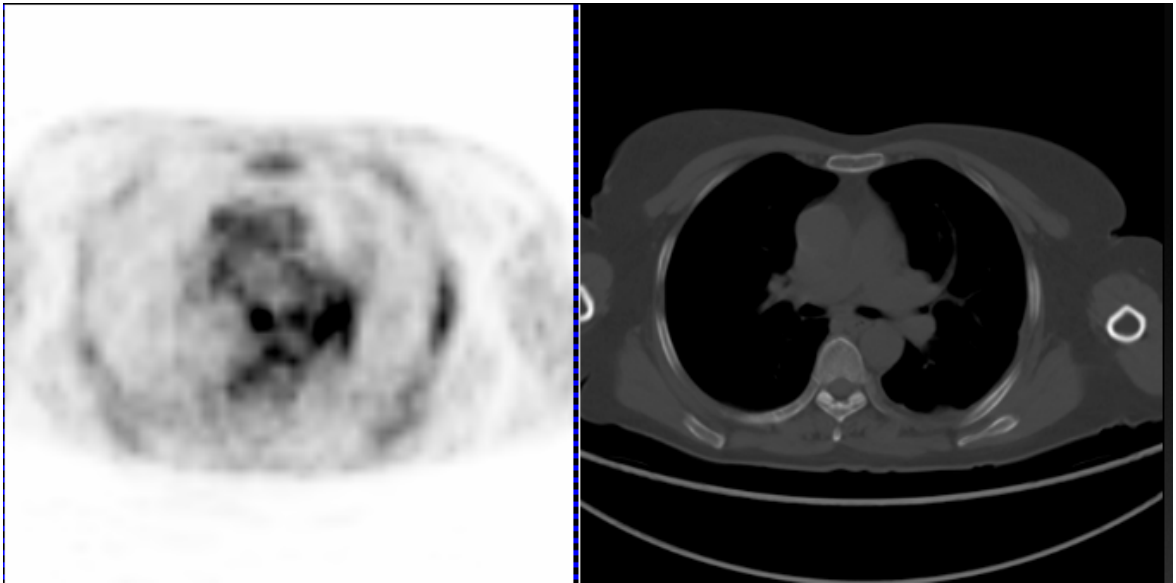
Meme kanserli hastalardaki toplam 42 metastatik kemik lezyonunun 25'i (%59.5) mikst, 10'u (%24) litik, 5'i (%12) sklerotik karakterde saptanırken 2 lezyon (%4.5) tespit edilemedi.

Akciğer kanserli hastalardaki toplam 38 metastatik kemik lezyonunun 18'i (%47) mikst, 11'i (%29) litik, 7'si (%18) sklerotik karakterde iken, 2'si (%5) BT'de karakterize edilemedi.

Primeri bilinmeyen tümör tanısı olan 2 hastadaki toplam 16 metastatik kemik lezyonunun 8'i (%50) mikst, 5'i (%31) litik ve 2'si (%12.5) sklerotik karakterde iken, 1'i (%6.5) BT'de karakterize edilemedi.



a)



b)

Resim 2. BT görüntülerinde saptanamayan ancak PET görüntülerinde saptanan sol femur medullasındaki (a) ve sol hemitoraksda kosta lateralindeki (b) metastatik lezyonlar.

Prostat kanserli 2 hastadaki toplam 13 metastatik kemik lezyonunun 10'u (%77) sklerotik iken 3'ü (%23) mikst karakterde idi.

Multipıl myelom tanısı almış 1 hastadaki toplam 11 lezyonun 9'u (%82) litik karakterde iken 2'si (%18) mikst karakterde idi.

Metastatik kemik lezyonlarının SUVmaks ortalamaları litik ve sklerotik lezyonlarda anlamlı derecede farklılık gösterdiği saptanmış olup; litik lezyonlarda ortalama SUV max değerleri 8.3 ± 2.8 (2.2-19.7) iken, sklerotik lezyonlarda 3.1 ± 1.7 (1.9-8.1) ($p < 0.001$) olarak bulunmuştur (Resim 3a, 3b). Mikst lezyonların ortalama SUVmax değerleri ise litik lezyonlara benzer bulunmuştur; 9.2 ± 3.7 (2.7-17.6).

Primeri bilinmeyen tümör tanısı olan 2 hastadaki toplam 16 metastatik kemik lezyonunun 4'ü (%25) uyluk proksimali ile ayak ucu arasında saptandı. Meme tümörlü 2 hasta ile akciğer kanserli 1 hastada kranial kemiklerde metastaza rastlandı.

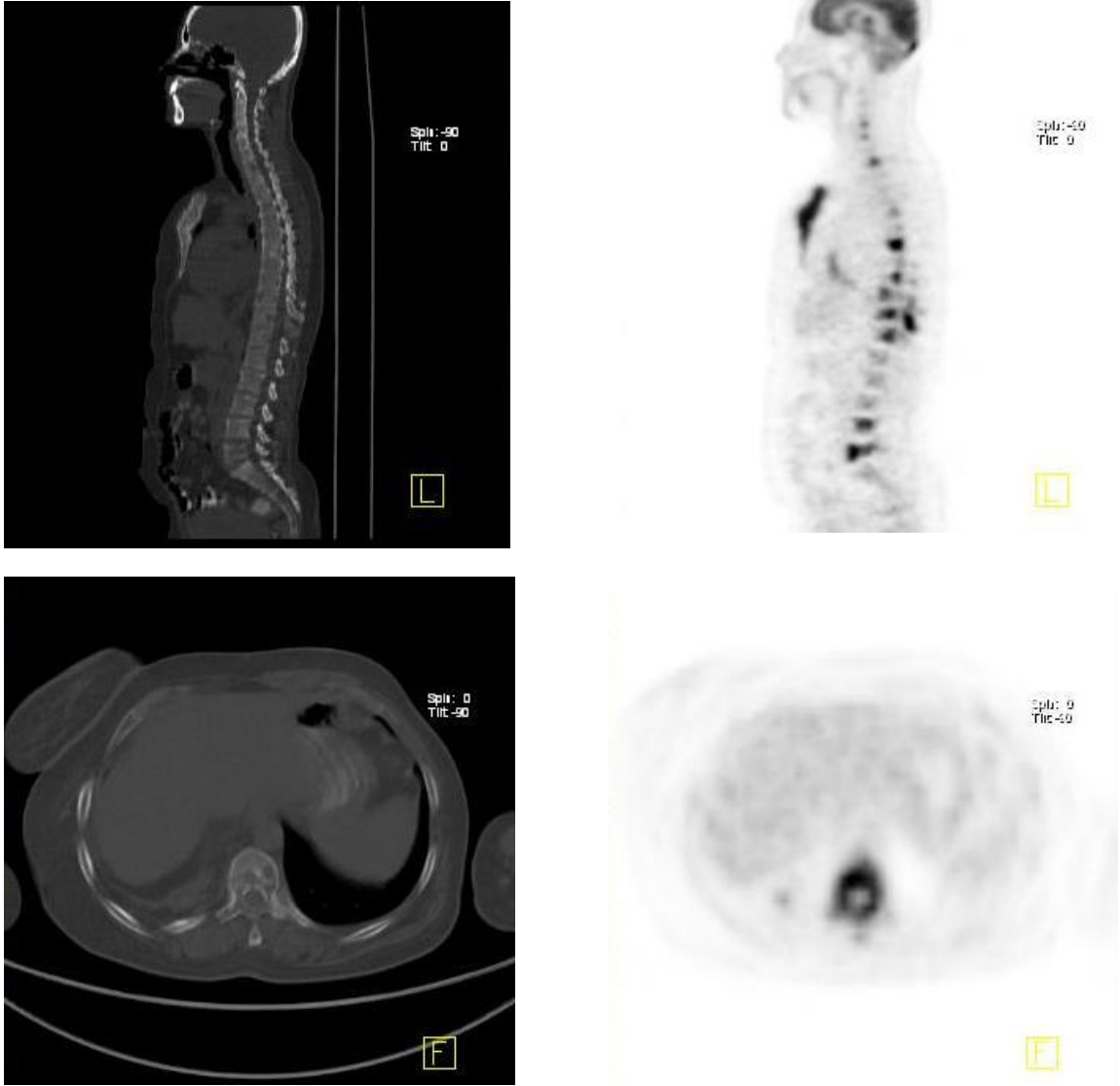
4.3. Kemik sintigrafisi bulguları

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardaki metastatik 138 kemik lezyonunun 125'i (%90) tüm vücut kemik sintigrafisinde tespit edilirken, 13'ü (%10) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 85 kemik lezyonunun 26'sı (%30) tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir (Resim 4).

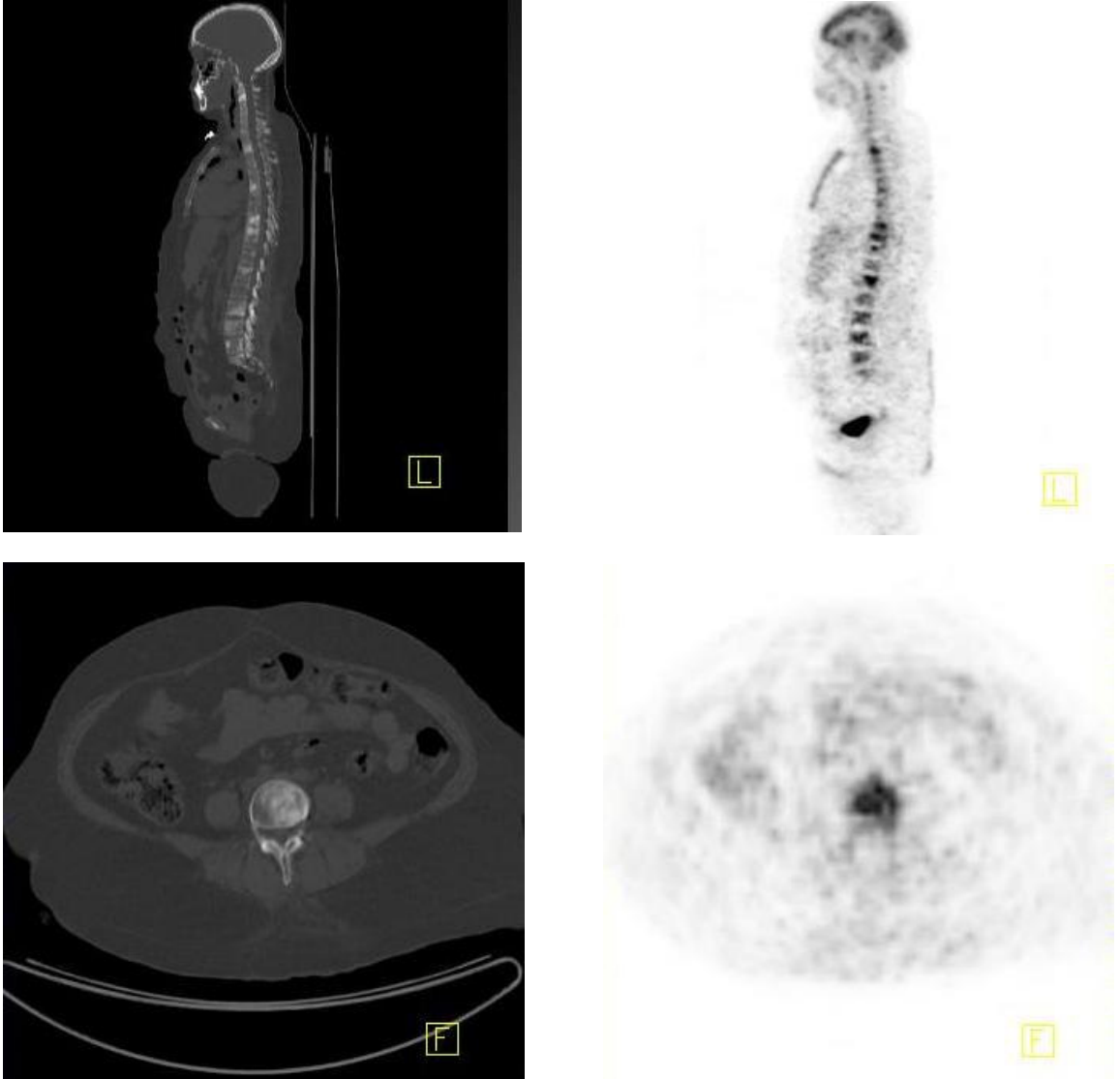
Meme kanserli 17 hastadaki 42 metastatik kemik lezyonunun 36'sı (%85) tüm vücut kemik sintigrafisinde tespit edilirken, 6'sı (%15) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 22 kemik lezyonunun 6'sı (%27) tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir.

Akciğer kanserli 16 hastadaki 38 metastatik kemik lezyonunun 35'i (%92) tüm vücut kemik sintigrafisinde tespit edilirken, 3'ü (%8) saptanamadı. Benign karakterde olduğuna karar verilen 20 kemik lezyonunun 5'i (%25) tüm vücut kemik sintigrafisinde kemik metastazı olarak değerlendirilmiştir.

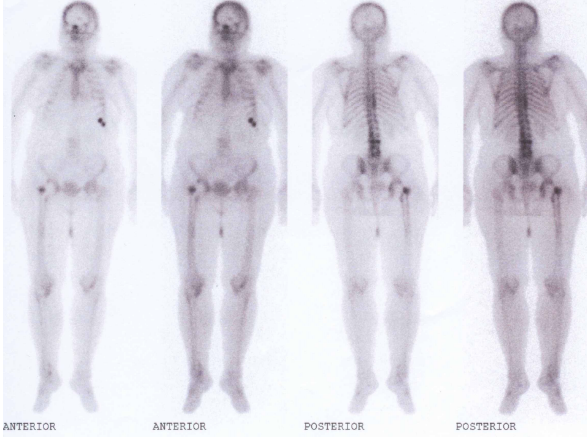
Tüm vücut kemik sintigrafisinde metastatik kemik lezyonlarına göre hem genel olarak hem de akciğer ve meme kanserlerine göre elde edilen doğruluk, duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri Tablo 5' de verilmiştir.



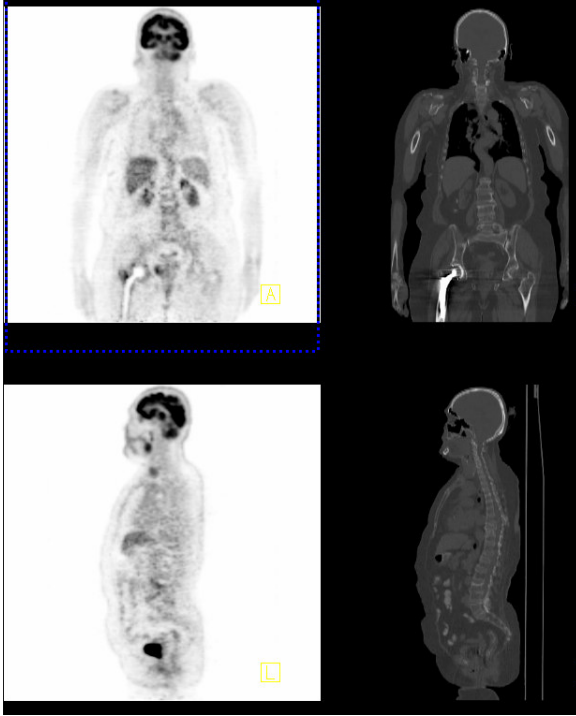
Resim 3.a. Vertebrada izlenen osteolitik karakterdeki kemik metastazında SUVmax: 10.8



Resim 3.b. Vertebrada izlenen osteosklerotik karakterdeki kemik metastazında SUVmax: 4.7



a)



b)

Resim 4. Kemik sintigrafisinde (a) sol hemitoraksdaki kostalarda ve torakal-lomber vertebralarda metastaz olarak değerlendirilen alanlarda PET/ BT görüntülerinde (b) patolojik FDG tutulumu izlenmedi ve bu lezyonların benign nitelikte olduğu anlaşıldı.

Tablo 5. Kemik sintigrafisi bulgularının değişik parametrelere göre değerlendirilmesi.

	Doğruluk	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	GP	GN	YP	YN
Genel	184/223 %82.5	125/138 %90.5	59/85 %69.4	125/151 %82.7	59/72 %81.9	125	59	26	13
Meme	52/64 %81.2	36/42 %85.7	16/22 %72.7	36/42 %85.7	16/22 %72.7	36	16	6	6
Akciğer	50/58 %86.2	35/38 %92.1	15/20 %75.0	35/40 %87.5	15/18 %83.3	35	15	5	3

PPD: Pozitif Prediktif Değer; NPD: Negatif Prediktif Değer; GP: Gerçek Pozitiflik; GN: Gerçek Negatiflik; YP: Yalancı Pozitiflik; YN: Yalancı Negatiflik.

4.4. PET ile kemik sintigrafisinin karşılaştırılması

Çalışmamızda hem tüm grupta hem de akciğer ve meme kanseri grubunda FDG-PET'in doğruluğu, özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri kemik sintigrafisinden yüksek bulunurken, duyarlılık açısından kemik sintigrafisi üstün bulundu. Negatif prediktif değer açısından ise tüm grupta ve akciğer kanseri hastalarında kemik sintigrafisi üstün iken, meme kanserli hastalarda FDG-PET üstündü (Tablo 3-4).

BT'ye göre belirlenen lezyon karakteri açısından baktığımızda FDG-PET ile kemik sintigrafisi arasında lezyonların saptanması yönünden belirgin farklılık izlenmedi (Resim 5).



Resim 5. Prostat Ca.' lı hastanın PET (a) ve kemik sintigrafisi (b) görüntüsü. Kostalardaki, vertebralardaki ve pelvik kemiklerdeki metastatik lezyonlar her iki görüntülemeye de benzer şekilde saptandı

5.TARTIŞMA

Daha önce de belirttiğimiz gibi kanserli hastaların doğru ve etkili tedavisi için olguların doğru evrelendirilmesi gerekmektedir. FDG-PET gerek evreleme gerekse tedaviye yanıtın izlenmesi ve hastalığın takibinde başarıyla kullanılmakta olan bir yöntemdir (78). Entegre PET/BT sistemlerinin devreye girmesi ile birlikte konvansiyonel PET görüntülemesinde yaşanan lezyonların lokalizasyonu ve tarama süresinin uzunluğu gibi problemler büyük oranda giderilmiştir. Bu süratli sistemlerde konvansiyonel PET tarayıcılarda uzun sürmesi nedeniyle ihmal edilen beyin ve alt ekstremite taramalarını da yapmak mümkün olmakla birlikte beyin metastazlarının belirlenmesinde PET'in duyarlılığının genel olarak düşük olması ve yalnız başına periferik alt ekstremitte kemik metastazlarının sıklığının az olması gibi nedenlerden dolayı geleneksel olarak PET taramalarına kafatası tabanı ile uyluk proksimali arasındaki bölgeler dahil edilmekte ve buna tüm vücut taraması denmektedir. Hızlı entegre PET/BT sistemlerin gelişmesine rağmen halen gerçek anlamda tüm vücut PET taramasının gerekliliği konusunda tereddütler söz konusudur. Corcoran ve arkadaşlarının (102) yaptığı bir çalışmada iskelet dışı primer malignensili olguların sadece %4.3'ünde soliter kemik metastazı saptandığı ve bu metastazlarında %2.9'unun vertebra-pelvis, %0.9'unun uzun kemiklerde, %0.3'ünün kranial kemiklerde, %0.1'inin de kosta-klavikulada yerleşim gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da akciğer kanser tanısı almış 1 hastada torakal vertebrada soliter kemik metastazı saptandı (Resim 1). Çalışmamızda PET görüntüleme kranial verteksten femur proksimaline kadar yapılmış olup; 2 meme kanserli hastadaki toplam 14 metastatik kemik lezyonundan 3 tanesi kranial kemiklerde, 1 akciğer kanserli hastadaki toplam 6 metastatik kemik lezyonundan 1 tanesi kranial kemikte ve primeri bilinmeyen tümörlü 2 hastadaki toplam 16 metastatik kemik lezyonunun 4 'ü uyluk proksimalinin daha distalinde saptandı. Bu hastalardan meme ve akciğer kanserli hastalarda başka metastazlar olduğu için biz görüntülemeyi kabul edilmiş standartlarda yani kafa tabanından uyluk proksimaline kadar yapmış olsaydık dahi bu durum evre değişikliğine neden olmayacaktı. Primeri bilinmeyen tümörlü hastalarda ise görüntüleme zaten kranial verteksten ayaklara kadar yapıldığı için femur proksimalinin daha distalinde soliter kemik metastazlarına rastlasak bile problem yaşamayacaktık.

Tümörler en sık olarak aksiyel iskelete aksiyel iskelettede en sık vertebral kolona metastaz yaparlar (32). Bizim çalışmamızda da tüm metastatik lezyonların %41'i vertebral kolonda tespit edildi. Vertebralardaki metastatik lezyonları göstermede PET/BT kemik sintigrafisine göre daha üstün olmakla birlikte istatistiksel olarak belirgin farklılık saptanmadı. Bu durum PET görüntülemeye anatomik detayların üç boyutlu olarak daha detaylı incelenmesinden, rezolüsyonun daha iyi olmasından ve kemikte osteoblastik reaksiyon oluşturmayan erken dönemdeki kemik iliği metastazların varlığına bağlı olabilir.

Metastatik kemik tümörleri, iskelet sisteminin en sık görülen neoplastik lezyonları olup, ileri evre kanserli olguların %65'inde kemik metastazı bulunmaktadır. Uzak metastaz açısından akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü sıklıkta kemik metastazları görülür (30-32). Gelişmiş yöntemlere rağmen birçok olguda metastatik kemik lezyonlarını saptamada güçlükler yaşanmaktadır. Kemik metastazlarını saptamada kullanılan konvansiyonel yöntemlerin her birini sınırlandıran faktörler mevcuttur; trabeküler kemikteki lezyon 1.5 cm.'e ulaşınca ve kemik minerallerinin %40-50'si kaybedilinceye kadar direk grafide saptanamaz (50). BT, kemik metastazlarını değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntem olmasına karşın kemik iliğindeki erken metastatik farklılığı gösterme yeteneği düşüktür (103). MR, çoğu zaman kemik iliği düzeyindeki metastazları gösterebilecek hassasiyete sahip olmasına rağmen inceleme bölgesi vücudun belli bir alanıyla sınırlıdır. Kemik sintigrafisinde ise osteoblastik aktivite artışına sebep olan her durumda patolojik aktivite tutulumu meydana geldiği için spesifisik değildir ve pür litik lezyonlarda duyarlılığı oldukça düşüktür (49,50).

Entegre PET/BT sistemlerinin devreye girmesi ile iskelet metastazlarının tespitindeki doğruluk, duyarlılık ve özgüllük konvansiyonel PET görüntülemeye göre artmıştır. PET görüntüleme ile tek seferde vücudun büyük bir bölümü taranabilmekte ve kemik kortikal yapılarında henüz destrüksiyon oluşturmayan kemik iliği düzeyindeki metastazlar ile diğer organ metastazları saptanabilmektedir. Şu ana kadar kemik metastazlarının değerlendirilmesi ile ilgili olarak PET ve kemik sintigrafisinin karşılaştırılarak yapılmış olan birçok çalışma mevcut olsa da hangisinin tercih edilmesi konusunda henüz net bir görüş ortaya konulamamıştır. Her iki yöntemi çeşitli yönleriyle karşılaştıran çalışmalar mevcuttur (104-110).

Özellikle prostat kanserinde karşılaşılan pür osteoblastik lezyonlarda PET'in duyarlılığının azaldığı bilinmekte olup genel olarak osteolitik metastazların saptanmasında FDG-PET'in, osteoblastik metastazların gösterilmesinde ise kemik sintigrafisinin daha üstün olduğu kanaatine varılmıştır (108,111,112). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SUVmaks ortalamaları litik metastazlarda 8.3; mikst lezyonlarda 9.2 ve saf sklerotik metastazlarda ise 3.1 olarak bulunmuştur. Osteoblastik lezyonlarda FDG tutulumunun düşük olması; bunların daha aselüler tabiata, daha küçük hacime ve osteblastların yavaş büyüme özellikleriyle ilişkilendirilirken, osteolitik metastazlarda ortamdaki osteoklastik aktivite fazlalığı nedeniyle hipoksik bir ortam oluştuğu, bundan dolayı da glikolizin hızlanarak FDG tutulumunun arttığı, ayrıca osteoklastların daha agresif oldukları için daha yüksek metabolik aktivite gösterdikleri ileri sürülmüştür (5,28,113). Bizim çalışmamızdaki prostat kanserli 2 hastada kemik sintigrafisinde tespit edilen metastatik lezyonların hepsi PET görüntülerinde de saptanmıştır. Prostat kanserinde kemik metastazlarının belirlenmesinde her ne kadar bizim çalışmamızda iki tetkik arasında lezyonların saptanması bakımından farklılık izlenmese de yukarıda belirtilen SUVmaks ortalamaları bakımından ve literatürdeki çalışmaların bu konuda ortak görüş bildirmelerinden dolayı kemik sintigrafisinin tercih edilmesi daha doğrudur.

Osteolitik lezyonlara sıklıkla tiroid, böbrek, mesane, malign melanoma ve gastrointestinal sistem tümörlerinin kemik metastazlarında ve multipl myelomada rastlanmaktadır. Osteosklerotik lezyonlar en sık prostat kanserinde görülürken, mide, nazofarinks, kolon (müsinöz karsinom), karsinoid tümörler ve medülloblastomda da görülebilmektedir. Mikst tip lezyonlar ise genellikle meme, akciğer, serviks, over ve testis tümörlerinde görülmektedir (40,42). Bizim çalışmamızda da çalışma grubumuzun büyük çoğunluğunu oluşturan meme ve akciğer kanserli hastaların kemik metastazlarının çoğunluğu mikst karakterde iken ikinci sıklıkta osteolitik karakterde metastazlar izlenmiştir. Multipl myelom tanılı 1 hastadaki 11 metastatik kemik lezyonunun 9'u (%82) osteolitik izlenirken, prostat kanserli 2 hastadaki toplam 13 metastatik kemik lezyonunun 10'u (%77) osteosklerotik karakterdeydi. Bu konuda yapılan diğer çalışmalar da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir (108, 114).

Ohta ve arkadaşlarının (115) 51 meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmada kemik sintigrafisinin sensitivitesini %77.7, spesifitesini %80.9; PET'in sensitivitesi %77.7, spesifitesi %97.6 olarak bulmuşlardır. Yang ve arkadaşlarının (116) 48 meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada FDG-PET'in sensitivitesini %95.2, doğruluğunu %94.5; kemik sintigrafisinin sensitivitesini %93.3, doğruluğunu %78.7 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da meme kanserinde FDG-PET/BT'nin doğruluğu, duyarlılığı ve özgüllüğü kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunmuş olup bulgular literatüre benzer şekildeydi. Kao ve arkadaşlarının (117) meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada FDG-PET'in kemik sintigrafisine göre spesifitesinin daha iyi iken sensitivitesinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda PET/BT'nin kemik metastazlarını göstermedeki duyarlılığının Kao ve arkadaşlarının (117) yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek olmasının nedeni lezyonların karakteri (litik, sklerotik, mikst), tümörün histopatolojik tipi veya entegre PET/BT kullanmış olmamız ile ilgili olabilir. Ayrıca çalışmamızın retrospektif olmasından dolayı kemik sintigrafisinde şüphede kaldığımız her bölgeden ek planar veya SPECT görüntüleme yapılamamış olmasından kaynaklanabilir.

Cheran ve arkadaşlarının (118) akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada FDG-PET'in duyarlılığını, özgüllüğünü ve doğruluğunu kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulmuşlardır. Hsia ve arkadaşlarının (119) 48 küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada FDG-PET 'in sensitivitesini %93.4, doğruluğunu %92.5; kemik sintigrafisinin sensitivitesini %93.5, doğruluğunu %72.5 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da akciğer kanserli hastalarda FDG-PET/BT'nin doğruluğu ve özgüllüğü kemik sintigrafisine göre daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza genel olarak baktığımızda FDG-PET/BT'nin doğruluğu, özgüllüğü ve pozitif negatif prediktif değerlerinin kemik sintigrafisine göre daha yüksek olduğu görülürken, duyarlılığının ve negatif prediktif değerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun; entegre PET/BT sisteminin uzaysal rezolüsyonunun gama kameraya göre daha yüksek olmasından ve tomografik görüntülemenin yapıyor olmasından, kemik sintigrafisinde tümörün kemikte yaptığı osteoblastik cevap değerlendirilirken FDG-PET görüntülemesinde tümörün kendisindeki glikoz kullanımının tespit ediliyor olmasından ve dolayısıyla kemikte destrüksiyon yapmamış kemik

iliğindeki lezyonların da görüntülenebilmesinden, çalışmamızdaki metastatik kemik lezyonlarının çoğunluğunun mikst ve osteolitik karakterde olmasından ve kemik sintigrafisinde metastaz dışı benign karakterli lezyonlarda da aktivite tutulumunun söz konusu olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Bu konuyla ilgili olarak yapılan diğer bir çok çalışmada (104-119) olduğu gibi sıkıntıya düştüğümüz en önemli nokta, iki tetkikle saptadığımız her kemik lezyonuna biyopsi yapılmasının mümkün olmamasından dolayı lezyonların tümünün kesin tanısının biyopsiyle doğrulanamamış olmasıdır. Çalışmamızın diğer bir eksik yönü de retrospektif olmasından dolayı kemik sintigrafisi görüntülerinin bazılarının merkezimiz dışında yapılmış olması ve şüphede kalınan bölgelerden ek planar veya SPECT görüntüleme yapılamamış olmasıdır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda, gerek genel olarak gerekse akciğer ve meme kanserlerindeki metastatik lezyonların saptanmasında, FDG-PET/BT'nin doğruluğunun ve özgüllüğünün kemik sintigrafisinden daha üstün olduğu görülürken, meme kanserli hasta grubu dışında duyarlılık yönünden kemik sintigrafisinin daha üstün olduğu görülmüştür.

Çalışma grubumuzdaki kemik metastazlarının çoğunluğu BT görüntülerine göre mikst ve osteolitik karakterde olup, bunların saptanması bakımından FDG-PET/BT ile kemik sintigrafisi arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak mikst ve osteolitik karakterdeki metastatik lezyonlarda SUVmax ortamları osteosklerotik karakterli lezyonlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlar doğrultusunda FDG-PET/BT görüntülemesi yapılan kanserli hastalarda MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisine gerek kalmadan kemik metastazlarının saptanabileceği söylenebilir. Ancak PET/BT'nin maliyeti ve ulaşılabilirliği ile osteosklerotik metastazların kemik sintigrafisi ile daha iyi saptanabildiğine dair yaygın görüş nedeniyle iki tetkikin birinin diğerinin yerini almaktan ziyade birbirinin tamamlayıcısı olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2005;35:84–99
2. Yeh SD, Imbriaco M, Larson SM, Garza D, Zhang JJ, Kalaigian H, et al. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. *Nucl Med Biol.* 1996;23:693–697
3. Gendreau V, Montravers F, Philippe C, Talbot JN. Reevaluation of the usefulness of systematic bone scanning in initial staging and follow-up of small cell lung carcinoma, taking into account the serum levels of neuron-specific enolase. *IntJ Biol Markers.* 1997;12:148–153
4. Maffioli L, Florimonte L, Pagani L, Butti I, Roca I. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(suppl 1):143–148
5. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med.* 2005;35:135–142
6. Schrevens L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of nonsmall cell lung cancer. *Oncologist.* 2004;9:633–643
7. Hustinx R. PET imaging in assessing gastrointestinal tumors. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:1123–1139
8. Zhuang H, Kumar R, Mandel S, Alavi A. Investigation of thyroid, head, and neck cancers with PET. *Radiol Clin North Am.* 2004;42:1101–1111
9. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)—usefulness and limitations in “clinical reality.” *Ann Nucl Med.* 2003;17:261–279
10. Higashi T, Tamaki N, Honda T, Torizuka T, Kimura T, et al. Expression of glucose transporters in human pancreatic tumors compared with increased FDG accumulation in PET study. *J Nucl Med.* 1997;38:1337–1344
11. Higashi T, Tamaki N, Torizuka T, Nakamoto Y, Sakahara H, et al. FDG uptake, GLUT-1 glucose transporter and cellularity in human pancreatic tumors. *J Nucl Med.* 1998;39:1727–1735

12. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG-PET, hexokinase-II and glucose transporter- 1 expression in pancreatic cancers. *J Nucl Med.* 2002;43:173–180
13. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun.* 1998;19:97–105
14. Odar İV. Hareket sistemi. İçinde: Odar İV (ed). *Anatomi Ders Kitabı 1. cilt.* Elif Matbaası, 1980: 11-20.
15. Gray H. Osteology. In: Goss CM (eds). *Anatomy of the Human Body*, Philadelphia, Lea &Febiger, 1973: 95-285.
16. Moore WW. Endocrine control of calcium metabolism. In: Selkurt EE (eds). *Physiology (3rd ed)*. Boston, Little Brown and Company. 1971: 745-753.
17. Arıtamur A, Seyhan F, AkalınY. Ortopedi ve travmatoloji. İçinde: İst. Üni. Tıp Fak. *Klinik Ders Kitapları, Cilt 1*, Eko Matbaası, 1981: 24-30.
18. Yenerman M. Tümörlerin yayılmaları. İçinde: Yenerman M (ed). *Genel Patoloji, Cilt 2*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 1339-1358.
19. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Principles of molecular cell biology of cancer: Cancer metastases. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice of Oncology (3rd ed)*. Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1989: 98-115.
20. Liotta LA, Kleinerman J., Saidel GM. Quantitative relationship of intravascular tumor cells, tumor vessels and pulmonary metastasis following tumor implantation. *Cancer Res.* 1974;34:997-1004
21. Alazraki N. Musculoskeletal imaging. In: Taylor A, Datz FL (eds). *Clinical Practice of Nuclear Medicine*. Churchill Livingstone, 1991: 379-431.
22. Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumors (2nd ed)*. Bologna, Aulo Gaggi Editore, 1990: 677-699.
23. Fordham WE, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (eds). *Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd edition* Williams&Wilkins, *Golden's Diagnostic Radiology*, 1988:1011-1032.
24. Malawer MM, Delaney TF. Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology (4th ed)*. Philadelphia, JB. Lippincott Company, 1993: 2225-2245.

25. Rosenthal L. Malignant Metastatic Bone Disease in Skeletal Imaging. By Appleton-Century-Crofts. 1984:53-74.
26. Galasko CSB. Mechanism of bone destruction in the development of skeletal metastases. *Nature*. 1976;263:507-510
27. Galasko CSB. Skeletal metastases. *Clin Ortho Rel Res*. 1986;210:18-30
28. Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone destruction. *Bone*. 1991;12(suppl 1):1-6
29. Body JJ. Metastatic bone disease. Clinical and therapeutic aspects. *Bone*. 1992;13:57-62
30. Ripamoti C, Fulfaro F, Ticozzi C, Cassuccio A, Conno FD. Role of pamidronate disodium in the treatment of metastatic bone disease. *Tumori*. 1998;84:442-55
31. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer*. 1965;19:15-29
32. Hulin MT. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone*. 1991;12(suppl 1):9-10
33. Krishnamurthy GT, Tubis M, Hiss J. Distribution pattern of metastatic bone disease. *JAMA*. 1977;237:2504-2506
34. Toma S, Venturino A, Sogno G. Metastatic bone tumors. *Clin Ortho Rel Res*. 1993;295:246-251
35. Papapoulos SE, Hamdy NA, Pluijijm GVD. Biphosphonates in the management of prostate carcinoma metastatic to the skeleton cancer. *Cancer*. 2000;88(suppl 12):3047-3053
36. Brown HK, Healey J. Metastatic cancer of bone. In: DeVita T, Hellman S, Rosenberg A (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (6th. ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 2713-2729.
37. Paterson AHG. The potential role of biphosphonates as adjuvant therapy in the prevention of bone metastase. *Cancer*. 2000;88(suppl 12):3038-3046
38. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WCM, Singh G. Pathophysiology of bone metastases. *Cancer*. 2000;88(suppl 12):2912-2918
39. Hortobagyi GN. Metastatic bone disease and complications. *Semin Oncol*. 2001;28(suppl 2):1-3

40. Porter A, Benda R, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson&Teper (eds). Clinical Radiation Oncology (2th ed). Churchill Livingstone, 2000: 299-313.
41. Mundy CR, Spiro TP. The Mechanisms of bone metastasis and bone destruction by tumor cells. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). Bone Metastases. Boston, Hall Medical, 1981: 64-79.
42. Gold RI, Seeger LL, Basset LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. Radiol Clin North Am. 1990;28(suppl 2):471-483
43. Kagan AR, Steckel RJ. Radiologic contributions to cancer management. A.J.R. 1986;147:305-312
44. Tuncel E. Klinik Radyoloji (1. baskı). Bursa, Güneş&Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 469-570.
45. Kori SH. Computed Tomography evaluation of bone soft tissue metastases. In: Weiss L, Gilbert HA (eds). Bone Metastasis. Boston, Hall Medical, 1981:245-257.
46. Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Hiraoka M. The use of permanent magnetic resonance imaging system for radioteraphy treatment planning of bone metastases. Int J Oncol Biol Phys. 2001;49(suppl 2):605-611
47. Beatrous TE, Choyke PL, Frank JA. Diagnostic evaluation of cancer patients with pelvic pain: Comparision of scintigraphy, CT, MR imaging. Am Roent Ray 1990;55:85-88
48. Pagani JJ, Libhitz HI. Imaging bone metastases. Radiol Clin North Am. 1982;20:545-560
49. Shaiova L. Kuzin E. Multidisciplinary management of cancer pain in radiation oncology. ASTRO 42nd annual meeting October 22-26 2000, Boston Massachusetts, Refresher course No.309.
50. Görpe A. İskelet sistemi. İçinde: Cantez S (ed). Pratik Nükleer Tıp. İstanbul Tıp Fak. Vakfı, Nobel Tıp Kitabevleri, 1992: 221-242.
51. Fordham WE, Ali A. Skeletal imaging in malignant disease. In: Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (eds). Diagnostic Nuclear Medicine (2nd. ed). Williams&Wilkins, Golden's Diagnostic Radiology, 1988:1011-1032.
52. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer.

Cancer. 1984;53:577-582

53. Bozkurt MF, Dede Z, Burak Z, Ak I, Bekiş R, Değirmenci B ve ark. Kemik sintigrafisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med. 2001;10:99-102
54. Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004 (23 Ağustos 2006):1-14. Web adresi:
<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/veriler>
55. Fahey FH. PET instrumentation. Radiol Clin North Am. 2001;39:919-929
56. Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. J Nucl Med. 2001;42:1831-1843
57. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001;1(1):5-8
58. Ell PJ, Schulthees GK. PET/BT a new road map. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:719-720
59. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. Eur J Nucl Med. 1998;25:774-787
60. Warburg O. The Metabolism of Tumors. New York, NY; RR Smith, 1931.
61. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and the design of chemotherapy: GHA Clowes Memorial Lecture. Cancer Res. 1983;43:3466-3492
62. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma, and melanoma. J Nucl Med. 1999;40:591-603
63. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by 18F-FDG PET: Histologic and immunohistochemical tissue analysis. J Nucl Med. 2001;42:9-16
64. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. J Cancer Res Clin Oncol. 2000;126:560-574
65. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of FDG. J Nucl Med. 1978;19:1154-1161
66. Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Mamede MH, Wada M, Doi R, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. J Nucl

Med. 2002;43:173-180

67. Lowe VJ, Naunheim KS. Current role of positron emission tomography in thoracic oncology. *Thorax*. 1998;53:703-712
68. Coleman RE. PET in lung cancer. *J Nucl Med*. 1999;40:814-820
69. Gallagher BM, Ansari A, Atkins M, Casella V, Christman DR, Fowler JS, et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2deoxy-2fluoro-D-glucose metabolism in vivo: Tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med*. 1977;18:990-996
70. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors responsible for the distribution of (18F) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med*. 1978;19:1154-1161
71. Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Positron emission tomography and PET CT of the head and neck: FDG uptake in normal anatomy, in benign lesions, and in changes resulting from treatment. *AJR*. 2002;179:1337-1343
72. Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF. Fluorine-18-deoxyglucose SPECT and coincidence imaging for myocardial viability: Clinical and technologic issues. *J Nucl Cardiol*. 2001;8:75-88
73. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Burger C. Quantitative PET studies in pretreated melanoma patients: A comparison of 6-(18F) Fluoro-L-Dopa with 18F-FDG and 15O-water using compartment and noncompartment analysis. *J Nucl Med*. 2001;42:248-256
74. Sugawara Y, Zasadny KR, Kison PV, Baker LH, Wahl RL. Splenic fluorodeoxyglucose uptake increased by granulocyte colony-stimulating factor therapy: PET imaging results. *J Nucl Med*. 1999;40:1456-1462
75. Abdel-Dayem HM, Rosen G, El-Zeftawy H, Naddaf S, Kumar M, Atay S, et al. Fluorine-18 deoxyglucose splenic uptake from extramedullary hematopoiesis after granulocyte colony-stimulating factor stimulation. *Clin Nucl Med*. 1999;24:319-322
76. Delbeke D. Verbal communication. GE PET Masters Series Clinical PET; Sept 18-20, 2002.
77. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18- Fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher

- diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood*. 1999;94(2):429-433
78. Moog F, Kotzerke J, Reske SN. FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med*. 1999;40(9):1407-1413
 79. Tatlidil R, Jadvar H, Bading JR, Conti PS. Incidental colonic fluorodeoxyglucose uptake: Correlation with colonoscopic and histopathologic findings. *Radiology*. 2002;224:783-787
 80. Brink I, Reinhardt MJ, Hoegerle S, Althoefer C, Moser E, Nitzsche EU. Increased metabolic activity in the thymus gland studied with 18F-FDG PET: Age dependency and frequency after chemotherapy. *J Nucl Med*. 2001;42:591-595
 81. Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S, Fischman AJ. Correlation of positron emission tomography and CT in evaluating pancreatic tumors: Technical and clinical implications. *AJR*. 2003;181:387-393
 82. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters of interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med*. 2004;45:559-566
 83. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med*. 2000;30:150-185
 84. Erasmus JJ, McAdams HP, Jr Patz EF, Goodman PC, Coleman RE. Thoracic FDG PET: State of the art. *Radiographics*. 1988;18:5-20
 85. Sorenson JA. Nuclear medicine tomography: Principles and digital image processing in nuclear medicine. In: Sorenson JA, Phelps ME (eds). *Physics in Nuclear Medicine* (2nd ed). Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 1987: 391-423, 452-464.
 86. Fontana A, Delmas PD. Skeletal complications of malignancy: Markers of bone metastases. *Cancer*. 2000;88:2952-2960
 87. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer*. 2000;88:2912-2926
 88. Bates SE, Longo DL. Use of Serum markers in cancer diagnosis and management. *Seminars in Oncology*. 1987;14:102-138
 89. Dinçtürk C. *Metastatik Onkoloji*. Ankara, Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1988: 129-132.

90. Rose CM, Kagan AR. The report of expert panel for radiation oncology bone metastasis work group of the american college of radiology. *Int J Oncol Biol Phys.* 1998;40:1117-1124
91. Kagan AR. Radiation therapy in palliative cancer management. In: Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology* (2nd ed). Philadelphia, JB Lippincott Company, 1992: 1495-1508.
92. Tong D, Gillick L, Hendrickson R. The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer.* 1982;50:893-899
93. Harrington KD. The management of malignant pathologic fractures. In: Weiss L, Gilbert HA(eds). *Bone Metastasis.* Boston, Hall Medical, 1981: 370-387.
94. Blamey RW. British association of surgical oncology Guidelines: The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:3-23
95. Beretta G. Breast cancer. In: Beretta G (ed). *Cancer Treatment Medical Guide* (10th ed). Milan, Farmitalia Carlo Erba, 199: 161-189.
96. Dinçtürk C, Cengiz Ö, Özer M, Tarcan E. Metastazlı veya lokorejional nüks tespit edilen meme kanserli hastalarda üçlü kombinasyon kemoterapisi ile alınan sonuçlar. *Ulusal Cerrahi Kongresi '86 Bildiri Özet Kitabı,* 1986: 185.
97. Kane RD, Stocks LH, Paulson DF. Multiple-drug chemotherapy regimen for patients with hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1977;117:467-471
98. Houston SJ, Rubens RD. The systemic treatment of bone metastases. *Clin Ortho Rel Res.* 1995;312:95-104
99. Lipton A. Pamidronate in the treatment of bone metastases; results of 2 doses ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Annal Oncol.* 1994;5:31-35
100. Holmes RA. Radiopharmaceutical in clinical trials. *Semin Oncol.* 1993;20:22-26
101. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med.* 2001;42(suppl 6):895-906
102. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extraosseous malignancies. *Radiology.* 1976;121:663-667
103. Zimmer WD, Bergquist TH, McLeod RA, Sim FH, Pritchard DJ, Shives TC, et al. Bone tumors: Magnetic resonance imaging versus computed tomography.

Radiology. 1985;155:709-718

104. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K, Takahashi N, Honda H. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med*. 2005;19(suppl 7):573-579
105. Fujimoto R, Higashi T, Nakamoto Y, Hara T, Lyshchik A, Ishizu K, et al. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: Comparison between bone scintigraphy and whole-body FDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2006;20(suppl 6):399-408
106. Gayed I, Vu T, Johnson M, Macapinlac H, Podoloff D. Comparison of bone and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bony metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol*. 2003;5(suppl 1):26-31
107. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S, Makino N, Tadokoro M, et al. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007;48(suppl 6):889-895
108. Garcia JR, Simo M, Perez G, Soler M, Lopez S, Setoain X, et al. 99mTc-MDP bone scintigraphy and 18F-FDG positron emission tomography in lung and prostate cancer patients: different affinity between lytic and sclerotic bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(suppl 12):1714
109. Kim MR, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY. (18)F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy for detecting bone metastases in patients with malignancies of the upper aerodigestive tract. *Oral Oncol*. 2007;9:[Epub ahead of print]
110. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Takita J, Kimura H, Faried A, et al. Comparison between whole-body positron emission tomography and bone scintigraphy in evaluating bony metastases of esophageal carcinomas. *Anticancer Res*. 2005;25:4439-4444
111. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(suppl 11):1253-1258
112. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by FDG-PET: Differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998;16:3375-3379
113. Clavo AC, Brown RS, Wahl RL. Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med*. 1995;36:1625-1632

114. Scutellari PN, Orzincolo C, Bagni B, Feggi L, Franceschini F, Spanedda R. Bone disease in multiple myeloma. A study of 237 cases. *Radiol Med (Torino)*. 1992;83(suppl 5):542-560
115. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: Comparison with ⁹⁹Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2001;22(suppl 8):875-879
116. Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body (18)F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(suppl 6):325-328
117. Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res*. 2000;20:2189-2192
118. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;44(suppl 3):317-325
119. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diophosphate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma*. 2002;49(suppl 4):267-271