

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ali SARIKAYA

**MALİGNİTELİ OLGULARDA KEMİK
METASTAZLARININ KEMİK SİNTİGRAFİSİ VE
POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİ/BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ İLE KANTİTATİF VE GÖRSEL
OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gürkan GÜRAY

EDİRNE-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim süresince çalışma disiplini konusunda bana yol gösterici olan, örnek olan ve eğitimime önemli katkı sağlayan Prof. Dr. Şakir BERKARDA'ya, Prof. Dr. Ömer YİĞİTBAŞI'na, Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN'a, Yrd. Doç. Dr. Funda ÜSTÜN'e tez çalışmamda bilgisini ve her konuda desteğini benden esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Ali SARIKAYA'ya aynı zamanda çalışmamda büyük katkıları olan Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ'a ve bölümümüzde çalışan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KEMİK DOKUSU	3
KEMİKLEŞME ÇEŞİTLERİ	4
KEMİK DÖNGÜSÜ	7
KEMİK METASTAZLARINDA PATOGENEZ.....	9
GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	11
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR.....	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR.....	48
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
F18-FDG	: Flor 18 floro-2-deoksi-D-glukoz
GLUT	: Glukoz taşıyıcı transmembran protein
FDG	: Fluoro-2-deoxy-D-glucose
HU	: Hounsfield Ünitesi
Kemik ROI_{max}	: Kemik ilgi alanı maksimum değeri
keV	: Kiloelektronvolt
MDP	: Metilen difosfonat
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografi
SPECT	: Tek foton emisyon tomografi
SUV_{max}	: Maksimum standart uptake değeri
Tc-99m	: Teknesyum-99m

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser insidansı giderek artmakta olup, buna bağlı olarak metastatik komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Bu nedenle hastalığın erken teşhisi ile hastalığa bağlı morbidite ve komplikasyonlara bağlı mortaliteyi önleme açısından önem kazanmıştır. Kanserli hastaların çoğunluğunda uzak organ metastazları öncelikle kemik dokuya oluşmaktadır. Kemik metastazı saptanan hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri ile yaşam süresini uzatmak mümkün olmasa da kemik metastazına bağlı olası önlenebilir komplikasyonların saptanarak kemik metastazlarının doğru ve zamanında teşhisi ile hastanın yaşam konforuna katkısı açısından önemlidir (1).

İskelet sistemi metastazları tüm malign kemik lezyonlarının %70-%80'ini oluştururken, solid tümörler içinde tiroid, akciğer, böbrek, prostat, böbrek tümörleri tüm kemik metastazlarının %80'ini oluşturur (2,3). İskelet sistemine en sık metastaz yapan solid tümörlerin başında erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanseri başta gelmektedir (3). Yapılan postmortem çalışmalarda hastalığın belli bir döneminde kemik metastazı saptanma sıklığı prostat kanserli olgularda %50–70, meme kanserlilerde ise bu orana %85 lere çıkmaktadır (4). Görüldüğü üzere solid tümörlerde bu kadar yüksek oranlarda mevcut olan kemik metastazlarını saptamak, yük binen vertebra ve femur gibi kemiklerde olası patolojik kırıkların erken tanı ve tedavisinde önem taşımaktadır.

Kemik metastazlarının erken tanısı için radyolojik ve sintigrafik yöntemler mevcut olsa da her bir yöntemin kendi içerisinde barındırdığı olumsuz durumlar vardır. Örnek olarak, kemik metastazının direkt grafi ile görüntülenebilmesi açısından kemik mineral yoğunluğunun %30–50 olarak azalması veya artması gerekmektedir (5). Tüm vücudu görüntüleyecek en kolay ve en ucuz yol olan kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek olmasına

rağmen, özgülüğü düşüktür (6). Solid tümörlü hastalarda, özellikle prostat kanserli hastalar başta olmak üzere hasta popülasyonu ileri yaştaki hastalardan oluşması nedeniyle bu hastalarda osteodejeneratif değişiklikler bulunmaktadır (7). Bu nedenle özgülüğü düşük olan kemik sintigrafisindeki tutulum odaklarında osteodejeneratif patoloji ile kemik metastazı arasındaki ayırımı yapmak çoğu zaman güç olmaktadır. Bu ayırımı yaparken radyolojik yöntemlerden olan bilgisayarlı tomografi (BT) ile kemiğin kompakt yapısındaki değişimleri tanımlarken, manyetik rezonans görüntüleme ise kompakt yapı bozulmadan kemik iliğindeki sinyal değişikliklerini tanımlayarak kemik metastazını saptamada kemik sintigrafisini tamamlayıcı yöntemler olarak rol oynarlar (8).

Ülkemizde kullanılmaya başlanması ile beraber pozitron emisyon tomografi (PET) Dünyada olduğu gibi ülkemizde sağlıkta çığır açan bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Fonksiyonel ve metabolik görüntüleme yöntemi olan PET'in en büyük eksikliği olan anatomik görüntülemeyi, fonksiyonel görüntüleme ile eş zamanlı elde etmek amacıyla teknolojinin gelişmesi ile birlikte cihaza BT ünitesi eklenerek PET/BT cihazı ismiyle 2000'li yılların başlarında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. PET/BT'nin kemik metastazlarını tanımlamada özgülüğü yüksek, duyarlılığı ise kemik sintigrafisi ile eşit düzeylerde olmasına rağmen, osteolitik metastazlarda duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, osteoblastik metastazlarda duyarlılığı düşük olarak saptanmıştır (9).

Çalışmamızda, solid tümöre sahip kemik metastazlı olgularda osteolitik, osteoblastik ve mikst tip metastatik görünümünün PET/BT ve kemik sintigrafisindeki tutulumlarının lezyon ve hasta bazında hem kantitatif hem de görsel olarak değerlendirilerek birbirlerine göre üstün ve zayıf olan yanlarını saptamayı amaçlıyoruz.

GENEL BİLGİLER

KEMİK DOKUSU

Organizmanın en sert dokusudur. Yumuşak oluşumların üzerine dayandığı iskeleti kemik dokusu oluşturur.

Kemik dokusunun hücrelerarası amorf maddesinin içine kalsiyum tuzları çökelmiş bulunurlar. Kemik hücrelerine osteosit denir; kendilerine özel boşluklar (lakuna) içinde yerleşirler. Hücrelerarası maddedeki kollajen telleriyle amorf maddeyi yapıp salgılayan genç kemik hücreleri osteoblastlardır. Ayrıca, çok çekirdekli dev kemik hücreleri olan osteoklastlar kemik dokusunun yenilenmesinde işlev görürler; kemik dokusunu eriterek ortadan kaldırabilme yeteneğindedirler. Osteositlerin uzantıları sert kemiğin içindeki özel kanalcıklarda uzanırlarken karşılaştıkları kılcal damarlardan beslenirler. Bütün kemiklerin dışında bağ dokusu yapısındaki besleyici periyosteum bulunur. İçlerindeyse kemik iliğini çevreleyen bölge eş yapıda olup endosteum adını alır (10,11). Vücuttaki iskeleti oluşturan kemikler aksiyel ve apendiküler iskelet sistemi olarak iki sisteme ayrılır. Aksiyel sistem, kafatası kemikleri, vertebralar, kotlar ve sternumdan oluşurken apendiküler sistem ise ekstremiteler, skapula, klavikula ve pelvis kemiklerinden oluşur. Aksiyel iskelet sisteminde trabeküler, apendiküler iskelet sisteminde ise kompakt kemik yapı önde gelir (12).

Kemikleşme ve Kemiğin Yapısı

Kemikleşme veya osteogenezis, oldukça şaşırtıcı, birbiriyle ilişkili ve eş zamanlı karmaşık bir dizi işlem sayesinde gerçekleşir. Bu işlemler; hücre göçü, mitoz, farklılaşma, düzenlenme, sentez, salgılama, ekstrasellüler mineralizasyon ve rezorpsiyon olarak sayılabilir. İskelet gelişimi erken embriyonik ve fetal dönemde başlar. Büyüme, doğumdan sonra

adölesan döneme kadar devam eder. Kemikleşme ya intramembranöz, ya da endokondral kemikleşme olarak görülür.

Her iki tip kemikleşme işleminde de kemik matriks birikimi ve mineralizasyonu aynı yoldan gerçekleşir; önce süngerimsi (gözenekli veya trabeküler) kemik oluşur. Oluşan bu kemiğin çoğunluğu daha sonra yoğun (kompakt veya kortikal) kemiğe dönüşür. Kemik bir kez oluştuğundan sonra, yaşam boyu dinamik bir durumda olur, büyümeyi sağlar ve homeostazis için gerektiğinde mineral iyonlarını vermeyi sürdürür (11).

KEMİKLEŞME ÇEŞİTLERİ

İntramembranöz Kemikleşme

Intramembranöz kemikleşme bağ dokusu zarları içinde oluşur. Kafatasının yapısındaki frontal ve parietal kemiklerin bütünüyle oksipital ve temporal kemiklerin bazı parçaları, çenenin maksilla ve mandibula kemikleri intramembranöz yoldan gelişirler. Kısa kemiklerin oluşmalarına bu tür kemikleşme katkıda bulunur. Kemiğe farklılaşacak bağ dokusu taslağı içinde önce bir ilk kemikleşme merkezi belirir. Fibroblast türü hücreler farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler. Ardından osteonlar belirir. Amorf maddeye kalsiyum tuzları çökerler. Lakunaları içine yerleşen osteoblastlardan osteositler ortaya çıkarlar. Eş zaman içinde gelişen birçok kemikleşme merkezlerinin biraraya gelip kaynaşmalarından süngerimsi görünüm ortaya çıkar. Arada kalan bağ dokusuna damarlar girerek dallanırlar. Mezenşim hücreleri de bu ara bağ dokusuna göçüp çok geçmeden kemik iliği hücrelerine dönüşürler. Bağ dokusu hücrelerinin sürekli mitozla bölünüp farklılaşmalarından yeni osteoblastlar ve hücrelerarası madde kemik dokusuna eklenir; kemikleşme merkezleri bu yolla genişler, birbirleriyle kaynaşarak kemiğin bütününi oluştururlar. Kemiğin çevresiyle orta boşluğuna bakan yüzeyinde belirli bir bağ dokusu katında kemikleşme olmaz; bu bölgelerde periyosteumla endosteum gelişirler (10,13).

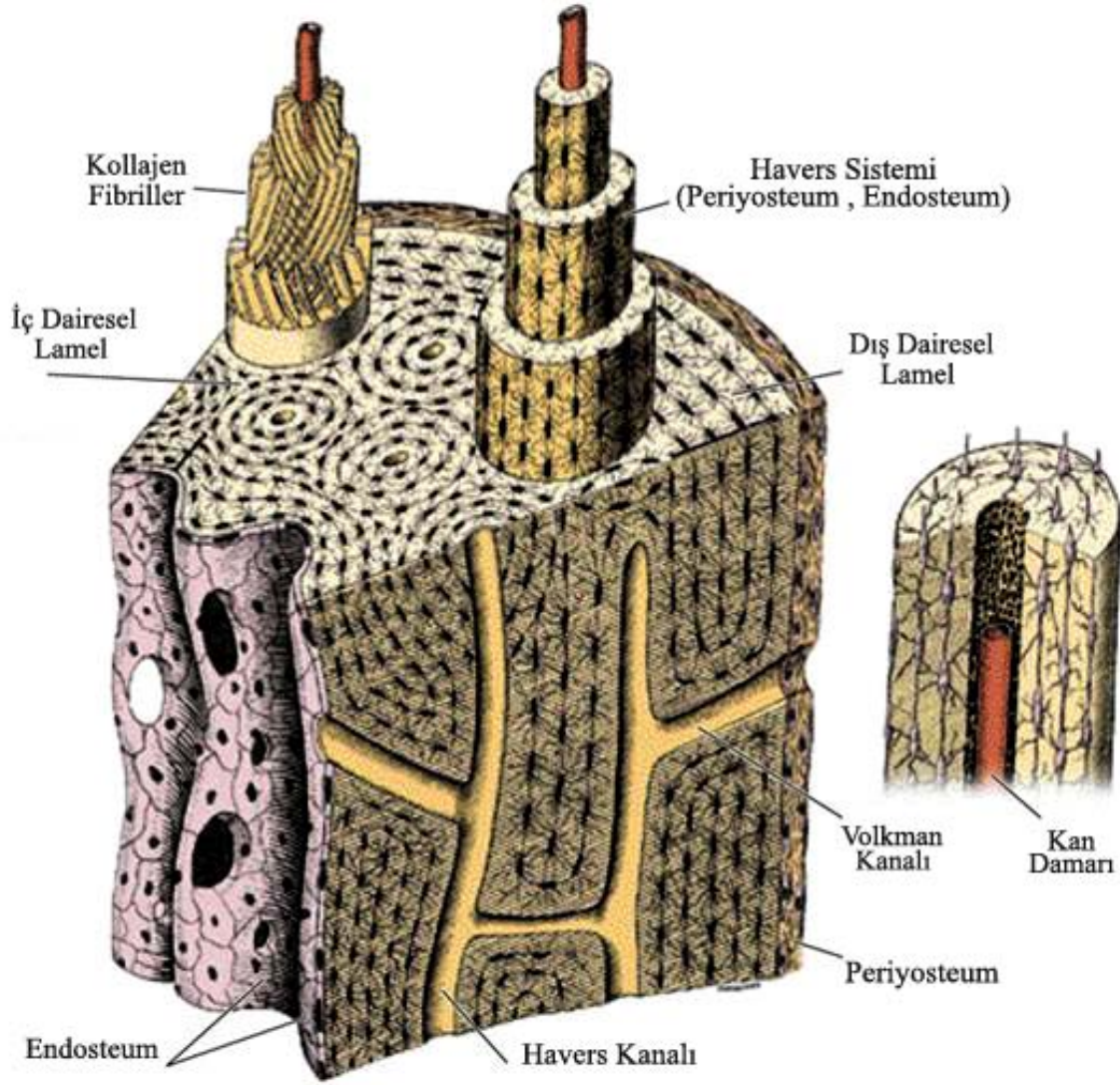
Enkondral Kemikleşme

Enkondral kemikleşme olurken önce gelişecek kemiğin hiyalin kıkırdığından oluşan bir taslağı belirir. Genellikle uzun ve kısa kemikler bu yoldan gelişirler. Taslağın kondrositleri genişler, ardından parçalanıp yıkılırlar. Kalsiyum tuzlarının çöktüğü matriks aralarda bölmeler olarak kalır. Kan damarlarıyla mezanşim hücrelerinin yıkılmış kıkırdaktan kalan bölgelere girip yayılmaları enkondral kemikleşmenin ikinci aşamasını başlatır. Mezenşim hücreleri osteoblastlara dönüşürler. Kalsifiye matriks kalıntılarına eklenen yeni hücrelerarası maddenin yapımı bu osteoblastlarca gerçekleştirilir. Bu tür kemikleşme kalsifiye kıkırdak kalıntıları

üzerinde başlayıp gelişmesiyle özgünlük kazanır. Kan damarlarıyla birlikte gelen mezanşim hücrelerinden osteoblastların yanı sıra kemik iliği hücreleri de gelişip yayılırlar. Uzun kemiklerin gelişmesinde önce kıkırdak modelleri yapılır; şişkin iki ucu epifiz, ortadaki silindirik biçimi uzun bölgesi diyafiz olarak adlandırılır. Kemikleşme diyafizi saran periyosteum bağ dokusunda intramembranöz olarak başlar; böylelikle kıkırdağı diyafiz bölgesinde saran ortası boş, ince duvarlı bir kemik silindiri ortaya çıkar. Silindirin duvarı yıkılan kıkırdağın yerini yapılan yeni kemik dokusunun almasıyla gelişir; diyafizin kalınlığı oluşur. Bunu epifizlerin kemikleşmeleri izler (10,11,14).

Kompakt Kemiğin Yapısı

Kemiğin makroskopik olarak tanımlanan, kompakt (kortikal) ve süngerimsi (trabeküler) olmak üzere iki temel alt tipi vardır. Kompakt kemiğin görüldüğü yerler, kemiğin dış kabuk (veya korteks) kısmı ile sınırlıdır. Kompakt kemik, enine kesitte oval ya da yuvarlak görülen ve genellikle kemiğin uzun eksenine paralel uzanan birbirine komşu Havers sistemleri veya osteonlardan meydana gelmiştir. Her bir osteon, yaklaşık 250 µm çaplı silindirik birimdir. Osteonun merkezinde, etrafında 4-20 kadar konsentrik lamel bulunan, içinden küçük kan damarları ve sinirlerin geçtiği Havers kanalları vardır. Osteositler lakünalar içindedir ve merkezdeki kanalın etrafında sirküferansiyel (dairese) olarak dizilmişlerdir. Lakünalar, lamellere paralel olarak düzenlenmişlerdir ve osteositlerin silindirik uzantılarını içeren ince kanaliküllerle birbirlerine bağlanırlar. Havers kanalları, diğer kanallar ve medüller veya kemik iliği boşluğuyla bağlantılıdır. Kemiğin uzun eksenine dik yerleşmiş Volkmann kanalları, komşu Havers kanallarını birleştirirler ve kan damarlarını bir osteondan diğerine taşımak için periosteal yüzeyden kemiğe girerler. Osteonların arasında bulunan düzensiz alanlar halindeki lamellere intersitisyel (ara) lameller adı verilir. Bu yapılar, yeniden biçimlenme esnasında yıkılan osteonların kalıntılarıdır. Sement çizgileri, osteonlar ile intersitisyel lameller arasındaki sınırı belirler. Kemiğin daha iç kısımlarında yer alan süngerimsi (trabeküler) kemik göreceli olarak daha basit bir yapıya sahiptir. Birbiriyle bağlantı trabeküller, uygulanan kuvvetlerin yönüne göre düzenlenmiş üç boyutlu bir kafes yapısına sahip lamellar kemikler yapılmıştır. Bu trabeküller, metabolik aktiviteler için geniş bir yüzey alanı oluştururlar ve ağırlığı aşırı artırmadan mekanik dayanıklılık sağlar. Yassılaştırmış hücrelerin oluşturduğu incelmış bir tabaka endosteum trabeküllerin yüzeyini döşer (11,15) (Şekil 1).



Şekil 1. Kemiğin Yapısı (11)

Süngerimsi (Trabeküler) Kemiğin Yapısı

Buradaki dört hücre tipi, osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır. İlk hücre tipi farketilmemiş (diferansiye olmamış) kök hücrelerdir, uyarılara bağlı olarak, osteoblastlara, fibroblastlara veya kondroblastlara dönüşebilirler. Bu fibroblast benzeyen yassılaştırmış hücreler, periost, perivasküler bağ dokusu, kemiğin tüm iç yüzeylerini döşeyen endosteum ve kemik iliğinde yerleşirler. Bu hücreler konvansiyonel preparatlarda kolaylıkla tanınmazlar. Kemik yapan hücreler olan osteoblastlar, osteoprogenitör hücrelerden köken alırlar, osteoidin kollagenlerini üretirler ayrıca kemik gelişimi ve yeniden biçimlenmesi esnasındaki matriks mineralizasyonunu uyarırlar. 15-30 µm çaplı, koyu bazofilik boyanan bu kübik veya prizmatik hücreler, kemik yüzeyleri boyunca yan yana sıralanmışlardır ve birbirleriyle geçit bağlantıları "gap junction" aracılığıyla bağlantılarını

sürdürürler. Hücreler kutuplaşma gösterirler ve çekirdekler, hücrenin yeni yapılmış kemikle komşu olan yüzeyine zıt kutupta yerleşirler. Osteoblast mineralize kemik matriksle çevrildiği andan itibaren osteosit veya olgun kemik hücresi olur. Lakünalar içinde yerleşmiş olan osteositler örümceğe benzer hücrelerdir ve silindirik uzantıları, lakünadan çevreye ışınal tarzda uzanmış olan kanalikülleri doldurur. Osteoklastlar, büyük çok çekirdekli hücrelerdir, kemik iliğinden köken alan monositlerin füzyonu (kaynaşması) ile meydana gelirler. İşlevleri, çevrelerindeki mineralize matriksi ortadan kaldırarak kemik rezorpsiyonu yapmaktır. Buhücreler, altlarında bulunan kemik matriksi lizozomal enzimleri ile sindirerek oluşturdukları rezorpsiyon boşlukları veya Howship laküneları adı verilen boşluklarda yerleşmişlerdir (11).

KEMİK DÖNGÜSÜ

Erişkin insanlarda kemik dokuda azalma veya artma olmamasına rağmen kemik doku bir taraftan yıkılırken bir taraftan yapılır. Kısaca yapım yıkıma eşittir. Erişkin insanda bu aktivite kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) yolu ile oluşmaktadır. Bu yapılanmada kemik yıkımını kemik yapımı takip eder (16).

Aktivasyon, rezorpsiyon, geri dönüşüm, formasyon ve mineralizasyon kemik yüzeyinin küçük bir bölümünde gerçekleşir (Şekil 2). Herhangi bir zamanda kemik yüzeylerinin yaklaşık olarak %90'ı nötral durumdadır.

1-Aktivasyon

Kemik yüzeyi üzerindeki bir bölümdeki osteoklast ekibinin çekilmesine aktivasyon denir. Bu olay osteoklastların aktivitesini değil, osteoklastların çekim olayını ifade eder. Menapozda aktivasyon sıklığı artarak kemik kırılmalı bir yapı halini alır (18). Paratiroid hormon ve tiroid hormonları aktivasyon sıklığını artırır. Kalsitriol de aktivasyon sıklığını artırır ancak bu fizyolojik bir etkiden çok farmakolojik bir etkidir. Gonadal steroidler ve kalsitonin aktivasyon inhibitörleridir (19).

2-Rezorbsiyon

Rezorpsiyon fazında osteoklastlar spongiyöz kemiğin yüzeyi üzerinde çukur açarlar. 4-12 gün içinde bu bölgede bir erozyon kavitesi açılır. Ardından, multinükleer hücreler kaybolur ve yerini mononükleer hücreler alır. Bu hücreler biraz rezorpsiyon yapma yeteneğinde olup rezorpsiyon kavitesinin yüzeyini düzleştirirler. Daha sonraki 7-10 gün boyunca proteoglikanlar, glikoproteinler ve asit fosfatazdan zengin ancak kollajenden fakir bir

semen maddesi depolanır. Bu faz geri dönüşüm fazı olarak adlandırılır ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun bitmesi ile kemik oluşumu arasındaki zaman aralığını ifade eder (16).

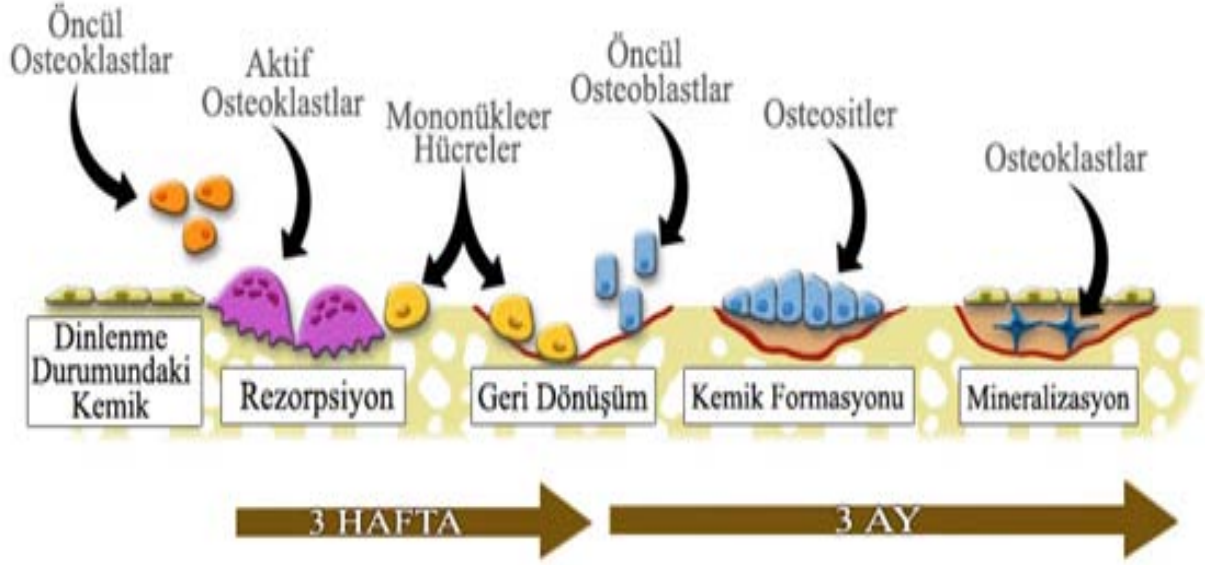
3-Eşleşme

Rezorpsiyon ve geri dönüşüm fazları tamamlandıktan sonraki bu fazda osteoblastlar çukur olan yüzeye gelerek orada osteoid matriksi sentez ederler. Eşleşme sinyali bilinmemektedir, ancak rezorpsiyon kavitesi içindeki geri dönüşüm hücreleri, geri dönüşüm yüzeyindeki semen maddesi veya kollajen parçacıkları ya da transforme edici büyüme faktörleri kemik matriks içindeki kemotaktik proteinlerin açığa çıkması aracılığı ile oluşabilir. Yeni oluşturulan kemiğin miktarı mevcut osteoblastların sayısı ve aktivitesi ile de ilgilidir. Rezorpsiyon olayında olduğu gibi sayı ve aktivitedeki değişiklikler histolojik teknikler ile ölçülebilir. Osteoblastlar rezorpsiyon kavitesi içinde bir hücre tabakası oluştururlar ve mineralize olmamış kemik dokusu ve diğer matriks proteinlerini içeren osteoid matriks katlarını sentez ederler. Formasyon fazının başlangıcında matriks sentezi hızlıdır. Yeni oluşan osteoid lamelleşmiş bir kollajen düzenlemesine sahiptir. Spongios kemikte lameller genellikle trabeküllere paraleldir (16).

4-Mineralizasyon

Osteoblastlarca matriks sentezinden birkaç gün sonra yeni oluşturulan osteoid mineralize olur. Matriks sentezinin başlangıcı ile mineralizasyonun başlangıcı arasındaki gecikme normal kemikte osteoid dokunun görülmesine neden olur. Bu esnada osteoidin hem matürasyonu hem de diğer kemik proteinleri ile birleşmesi sağlanır. Kalsifikasyonun ilk önce alkali fosfataz enziminden zengin olan membrana bağlı küçük veziküllerin içinde veya çevresinde başladığı sanılmaktadır. Bu ektoenzim osteoblasttan ekstrasellüler sıvıya sızar ve serumdaki aktivitesinin ölçümü iskelet metabolizmasının klinik pratikte sık olarak kullanılan göstergelerinden birini sağlar. Osteokalsin özellikle osteoblastlarca üretilen birkaç kemik proteininden bir diğeridir ve yine serumda ölçülür. Fonksiyonu kesin belli olmamakla birlikte mineralin kemik matriksi üzerine adsorpsiyonu için önemli olabilir. Osteoblastın matriks sentezi tamamlandıktan sonra osteoblastın morfolojisi değişir ve mineralizasyon sırasında uzunlaşır. Mineralizasyon bittikten sonra dinlenme durumundaki osteoblastlar yassılaşır ve remodelling sona erer (20,21).

KEMİK DÖNGÜSÜ



Şekil 2. Kemik Döngüsü (17)

KEMİK METASTAZLARINDA PATOGENEZ

Kemik metabolik belirleyicileri, yapım belirleyicileri ve yıkım belirleyicileri olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kemikte osteolitik lezyonlarla giden kanserlerde kemik yıkım belirleyicileri ve osteoblastik lezyonlara yol açan kanserlerde ise kemik yapım belirleyicileri artış göstermektedir (1,22,23).

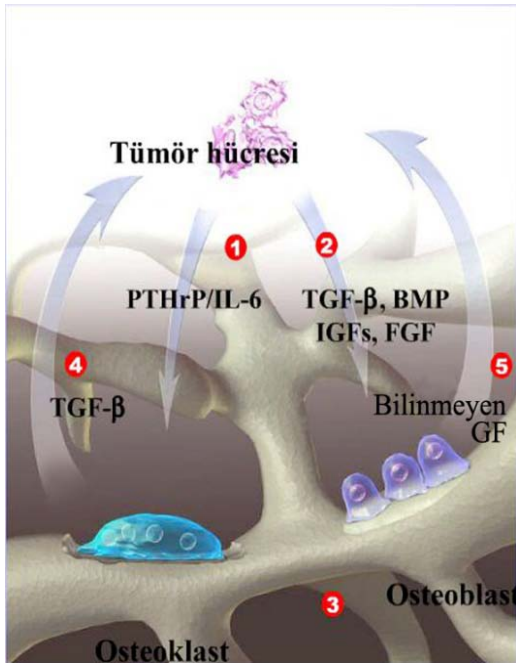
Normal kemik döngüsünde osteoblastlar ve osteoklastlar arasında bir denge ve devamlı bir döngü vardır. Sağlıklı insanlarda kemiğin yeniden şekillenmesi birçok hormon ve sitokin etkileşimi ile oluşmaktadır. Kanser patogenezinde ise malign hücrelerden salgılanan maddeler ile osteoklast ve osteoblastlar arasındaki denge bozularak kemik döngüsünde yer alan eşleşme safhasında ayrılma olayı gerçekleşir (24).

Kemikte tümör yayılımının olduğu bölgelerde kemiğin normal döngüsü bozulur. Böylece osteolitik, osteoblastik ve mikst tip olmak üzere üç tip metastatik kemik lezyonu oluşur. En sık osteolitik kemik metastazı görülür. Örneğin; meme kanseri litik lezyonlar ile prostat kanseri ise blastik lezyonlarla karakterize olmasına rağmen her ikisinde de mikst lezyonlar görülebilir.

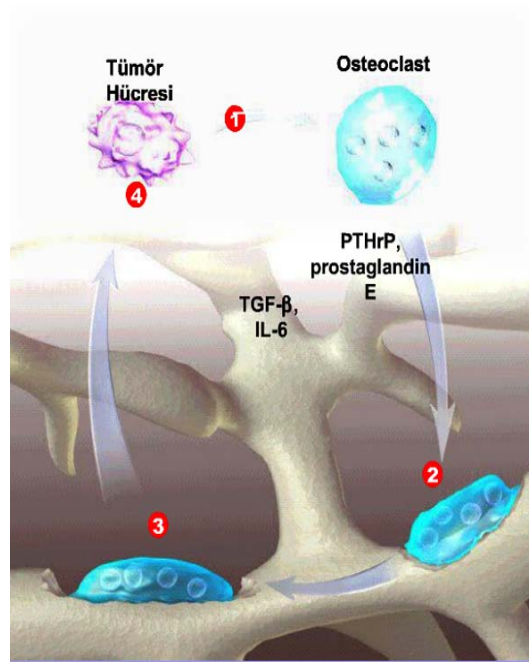
Osteoblastik Kemik Metastazlarında Patogenez

Osteoblastik kemik metastazlarında, kemik yapımında aşırı artış söz konusudur. Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoblastları hem de osteoklastları uyarır. Böylece tümör etrafında aşırı bir şekilde kemik oluşumu görülmesine karşın buradaki kemik doku sağlam bir yapı olmaması nedeniyle vertebra, femur gibi vücudun yük taşıyan kemiklerindeki bu metastatik bölgeler patolojik kırık oluşması açısından risk taşırlar.

Osteoklastik ve osteoblastik metastaza yol açan tümörlerde kemik yapımı ve osteoblastik aktivite uyarılmasında temel olarak çeşitli büyüme faktörleri rol alır (Şekil 3). Bu büyüme faktörleri; trombosit ile ilişkili büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, adrenomedullin, tümör büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, kemik morfogenetik protein, endotelin-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörüdür (25).



Şekil 3. Osteoblastik patogenez (26)



Şekil 4. Osteolitik Patogenez (26)

Osteolitik Kemik Metastazlarında Patogenez

Osteolitik kemik metastazlarında tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır. Bu büyüme faktörleri tümör hücrelerinin aynı zamanda proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır (27).

Tümör çapı arttıkça ürettiği maddelerin salınımı da artacağından daha fazla osteoklast o bölgeye çekilmekte ve uyarılmaktadır. Ardından kemik rezorpsiyonu başlar. Kemik matriksinde yer alan çeşitli büyüme faktörleri salınır bu maddeler aynı zamanda tümörün

proliferasiyonuna da katkıda bulunmaktadır. Tümörün de kendisinin salgıladığı maddeler aracılığıyla o bölgeye daha fazla osteoklast göç ederek kemik rezorbsiyon siklusunu sürekli kılar (Şekil 4) (27).

İnsanlarda anjiogenezi (yeni damar oluşumu) uyaran vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörleri, anjiopoetin, transforme edici büyüme faktörleri, anjiogenin, interlökin-8, hepatosit büyüme faktörü, timidinfosforilaz, tümör nekrozis faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi maddelerde primer tümörün çapını artırarak bu şekilde döngüye destek olur (28-30). Bu rezorbsiyon siklusunda kemik yıkımında ve osteoklastların farklılaşması ve olgunlaşmasında interlökin-1, interlökin-6, parathormon benzeri peptit, nükleer faktör kappa B ligandı gibi aracı maddeler rol oynamaktadır (31,32).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Kemik metastazlarında görüntüleme yöntemleri temel olarak 2 farklı görüntüleme yönteminden oluşur; radyolojik görüntüleme yöntemleri (direkt radyografi, bilgisayar tomografisi, magnetik rezonans görüntüleme), metabolik görüntüleme yöntemleri (kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi).

Direkt Grafi

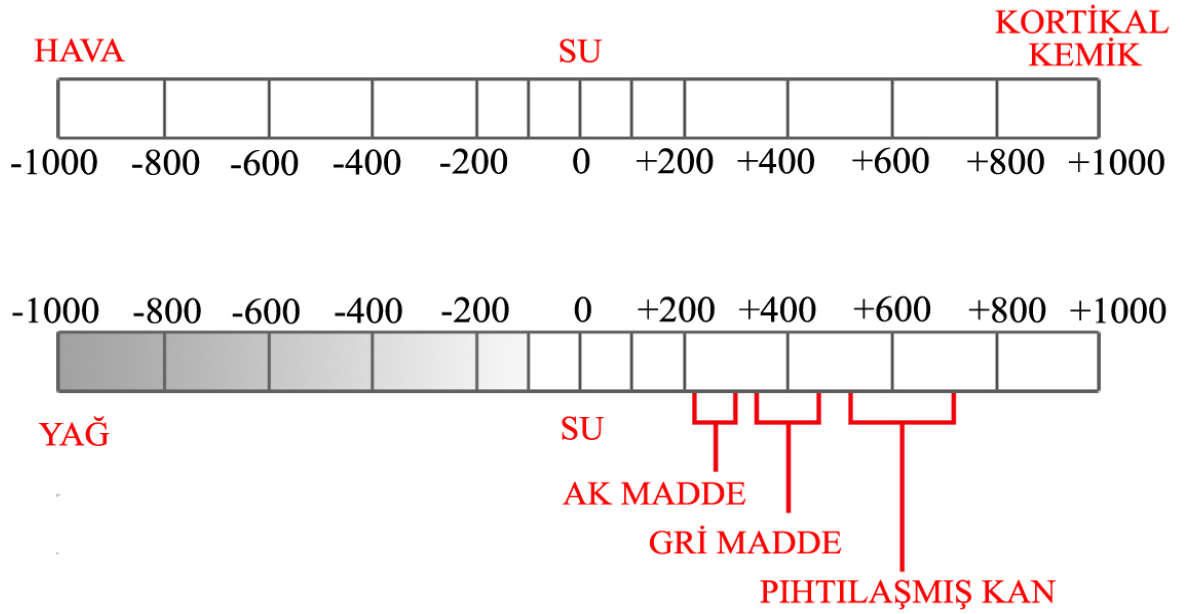
Kemik metastazı kemik mineral yoğunluğunun %50 'den fazla azalması veya artması durumunda ancak görülebilmesi nedeniyle direkt grafi ile metastazlar hem geç saptanacak, hem de tüm vücudu görüntülemek amacıyla çekilen birçok grafi nedeni ile alınan radyasyon dozu artacaktır.

Direkt grafi ile kompakt kemiğin mineral yoğunluğundaki değişime bağlı olarak metastaz görüntülenebilmesi nedeniyle, kemik iliği düzeyindeki metastatik tutulumlar saptanamayacaktır (33).

Bilgisayarlı Tomografi

Direkt grafi ile saptanamayan veya kemik sintigrafisinde şüpheli olarak tanımlanan olası kemik metastazlarını göstermesi açısından tanıya yardımcı yöntemlerden biridir. BT kemiğin kortikal yapılarını değerlendirmede iyi bir yöntem iken medüller yapıyı göstermede yetersiz kalmaktadır. Metastatik kemik dokuda osteolitik ve osteoplastik olmak üzere iki temel metastatik görünüm karşımıza çıkar. Osteolitik metastazlar BT 'de hipodens lezyon olarak görülürken, osteoplastik lezyonlar ise hiperdens olarak görülürler.

İnsan vücudunda, kesit düzlemine paralel x birim uzunluğunda ve y birim genişliğinde iki boyutu vardır. Buna ek olarak BT'nin kesit kalınlığına da ele aldığımızda 3 bir boyut ortaya çıkar. İki boyutlu görünüm piksel olarak adlandırılırken, piksel X kesit kalınlığı ile voksel adı verilen birim hacim elemanını hesaplarız. BT görüntüsünde tanımlanan her vokselde hesaplanan X-ışını dokulara göre zayıflatma değerini standart bir değer ile belirtmek amacıyla BT görüntülerinde gri tonlamalı olarak gördüğümüz "Hounsfield skalası" olarak adlandırılan bir sistemi kullanılır. Hounsfield skalasında x-ışını atenuasyon değerlerine göre -1000 ve +1000 arasında 2000 birim içerisinde bir skala oluşturulmuştur. Bu skalada suyun atenuasyon değeri sıfır, kemik gibi çok yoğun oluşumlar için bu değer +1000, hava için -1000 olarak kabul edilmiştir. Yağ dışındaki yumuşak dokular 30-100 arasında atenuasyon değerine sahipken, yağ dokusu BT'de -60 ile -200 arasında değerler alır. Beyinle aynı yoğunlukta, dolayısıyla aynı gri tonunda, görünen lezyonlar izodens, beyinden daha fazla ışın tutarak daha beyaz görünen lezyonları hiperdens, daha az X ışını tutarak daha koyu görünenleri ise hipodens olarak isimlendirilmektedir (Şekil 5) (34,35).



Şekil 5. Hounsfield skalası

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yumuşak doku kontrastı iyi olması, iyonize radyasyon kullanılmaması ve anatomik detayların daha iyi görüntüleme sağlaması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerine göre

üstündür. Vücudumuzda temel olarak su ve yağdan oluşmaktadır. Kuvvetli bir manyetik alanda su ve yağ büyük bir bölümünde bulunan hidrojen çekirdekleri, uygun frekanstaki bir radyo dalgasıyla uyarılırsa, aldıkları enerjiyi alternatif akım şeklinde saptanan bir sinyal olarak yayarlar. Saptanan bu sinyaller bilgisayarlar aracılığı ile bir kesitsel olarak görüntülenir (36).

Manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi yapılan hastalarda vertebral kolondaki şüpheli tutulumların incelenmesinde BT ve direkt grafinin gösteremediği lezyonları gösterebilmekte üstündür. Direkt grafi ve BT’de kompakt kemiğin yapısında bozulma belli bir düzeye geldiğinde ancak lezyon tanımlanmakta, MRG’da ise kemik iliğindeki sinyal değişiklikleri saptanması nedeniyle lezyon erken evrede saptanabilmektedir. Metastatik kemik lezyonları genellikle baskılanmış T1 imajlarda hipointens, T2 imajlarda ise hiperintens olarak görülmektedir (33,37). 1,5 tesla ve üzeri cihazlarda kullanılabilen suyun difüzyon hareketine dayanan Difüzyon ağırlıklı tüm vücut MRG yönteminin, küçük hücre dışı akciğer kanserinde kemik metastazlarını değerlendirmede kemik sintigrafisi ve F-18 FDG’e eş değerde yararlı bulunmuştur (38).

Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi, Tc-99m ile işaretli difosfanatlar kullanılarak yapılan bir sintigrafik yöntemdir. Radyolojik olarak tanısı konulamayan kemik lezyonlarının gösterilmesinde sıklıkla başvurulur. Kemik sintigrafisi, kemiğin kan akımı, kemik metabolizması ve kemik döngüsündeki değişiklikleri saptamada önemli bilgilere ulaşma olanağı tanımaktadır. Duyarlılığın yüksek olmasının yanı sıra, tek doz radyoaktif madde verilerek bir oturumda ek radyasyon riski olmaksızın tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi klinik açıdan büyük avantaj sağlamaktadır (39). Bununla birlikte kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür ve genellikle direkt grafi, BT ya da MR gibi diğer radyolojik görüntüleme yöntemleri ile korele edilmesi sonrasında tanıya ulaşılabilir.

Kemik sintigrafisinin başlıca endikasyonları: Kemik metastazlarının aranması, primer kemik tümörlerinde evreleme ve takip, stres fraktürlerinin değerlendirilmesi, avasküler nekroz tanısı, refleks sempatik distrofi, ortopedik protezlerde gevşeme ya da enfeksiyonun araştırılması, paget hastalığının tanısında kullanılmaktadır.

Kemik sintigrafisi çekimi için Tc-99m MDP (methylene diphosphanate), Tc-99m HMDP (hydroxymethylene diphosphanate), Tc-99m HEDP (hydroxyethylene diphosphanate) en sık kullanılan radyofarmasötiklerdir. Radyofarmasötik içinde bulunan difosfanatlar yapısal olarak inorganik pirofosfatlara benzerler. Bu radyofarmasötikler kemorezorpsiyon yoluyla kemikteki osteoblastlarca üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin yapısındaki fosfor grupları

tarafından tutulurlar (40,41). Kemiklerdeki artmış aktivite tutulumu öncelikle artmış osteoblastik aktiviteye ve artmış kan akımına veya ikisine birlikte bağlıdır. Hastaya radyofarmasötik enjekte edildikten sonra difosfanatlar hızla kandan temizlenerek kemikte birikmeye başlar. Hastaya bol su ya da sıvı içirilmesi suretiyle de bu süreç hızlanır. Böylece kemiklerde toplanan radyofarmasötik kemiklerin sintigrafik olarak görüntülenmesine olanak sağlar. Kemik sintigrafisi çekimi için yetişkin hastalara radyofarmasötikler 740-1110 MBq (20-30 mCi) dozunda IV olarak uygulanır (42).

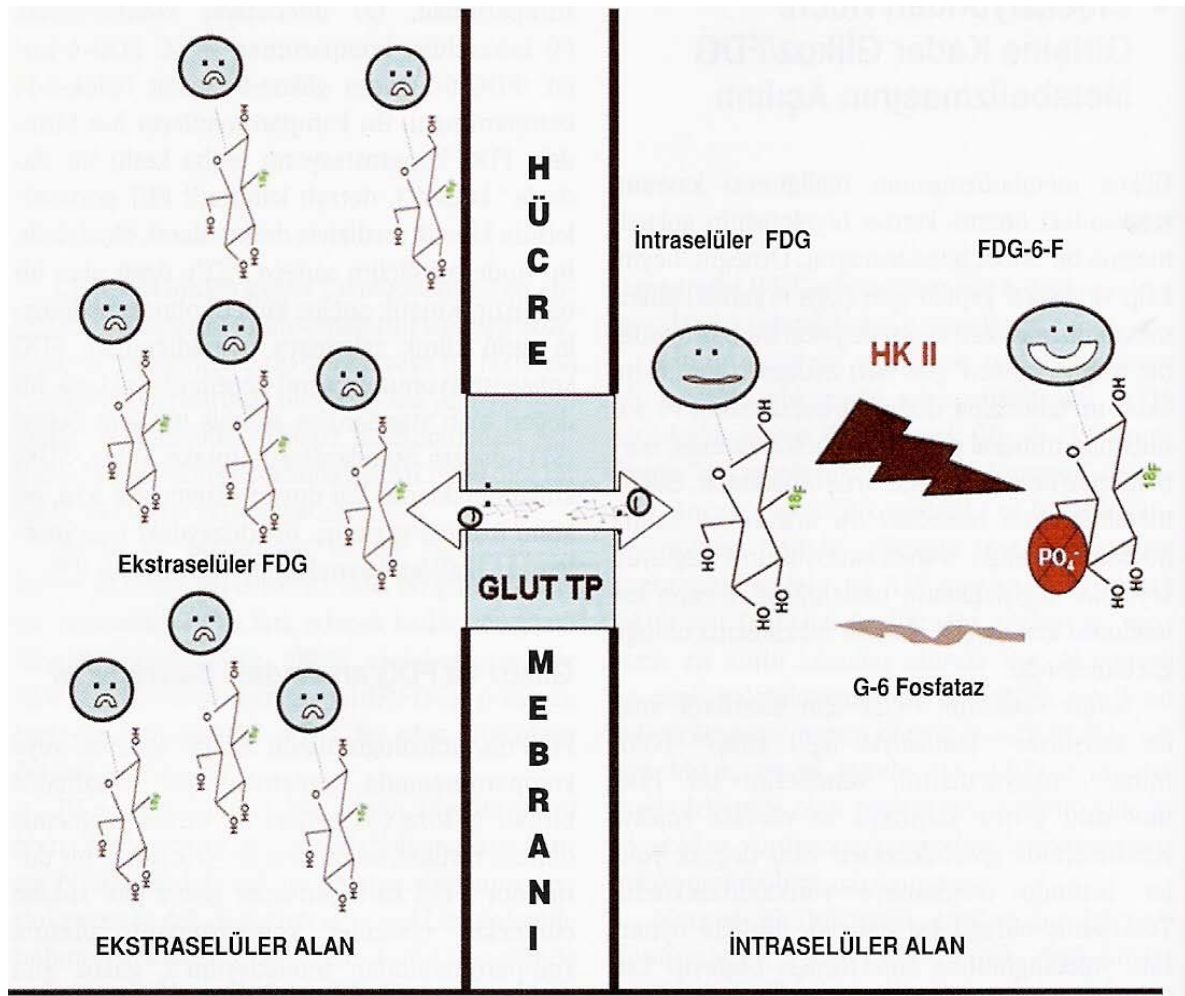
Kemik sintigrafisi çekimleri; Tüm vücut kemik sintigrafisi, üç fazlı kemik sintigrafisi ve kemik tek foton emisyon tomografi (SPECT) olmak üzere üç farklı protokol ile uygulanmaktadır. Hastanın öncelikle anterior ve posterior pozisyonlarda tüm vücut görüntüleri alınır. Tüm vücut kemik sintigrafisi görüntülerinde bazen üst üste gelen kemikler örtülebilmektedir. Bu durumda değişik projeksiyonlardan planar imajlar veya SPECT görüntü alınarak lezyonun daha iyi görüntülenmesi sağlanır. Nadir olarak lezyonun daha iyi görüntülenmesi için pinhol kolimatör de kullanılabilir. Kemik SPECT üç boyutlu görüntü alınmasına olanak sağladığından, şüpheli bölgenin yerinin ve derinliğinin belirlenmesini de sağlar. Üç fazlı kemik sintigrafisi ise; avasküler nekroz, ostemiyelit, protezde gevşeme, stres fraktürleri gibi ortopedik patolojilerde belli bölgenin lokal olarak görüntüsü kan akımı, kan havuzu ve geç statik görüntüler şeklinde görüntü alınan çekim yöntemidir (43).

Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron Emisyon Tomografisi, isminden de anlaşılacağı üzere vücuda verilen çeşitli pozitron yayan radyonüklidler aracılığıyla insan vücudundaki fonksiyonel metabolik aktivitenin kantitatif olarak ölçüldüğü ve tomografik olarak görüntülediği bir nükleer tıp yöntemidir. Diğer radyolojik görüntüleme yöntemlerinin aksine anatomiden ziyade fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri göstermesi nedeniyle radyolojik görüntülemelerde lezyonun meydana gelmesi için gereken sürede PET bu değişiklikleri göstererek anatomik yapı bozulmadan önce lezyonu saptayabilmesi nedeni ile diğer radyolojik yöntemlerin bir adım önüne geçmiştir.

Normal dokulara göre malign tümörlerde artmış glukoz uptake ve metabolizması PET görüntülemenin temelini oluşturmaktadır. 1930'lu yıllarda Warburg'un aerobik glikolizi tanımlamasıyla, malign hücrelerinin çoğalmasının, artmış glukoz metabolizması ile desteklenen, enerji ilişkili bir süreç olduğu ortaya konulmuştur (44,45). Malign hücrelerdeki yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için glukoz kullanımındaki artış, taşıyıcı proteinlerin de

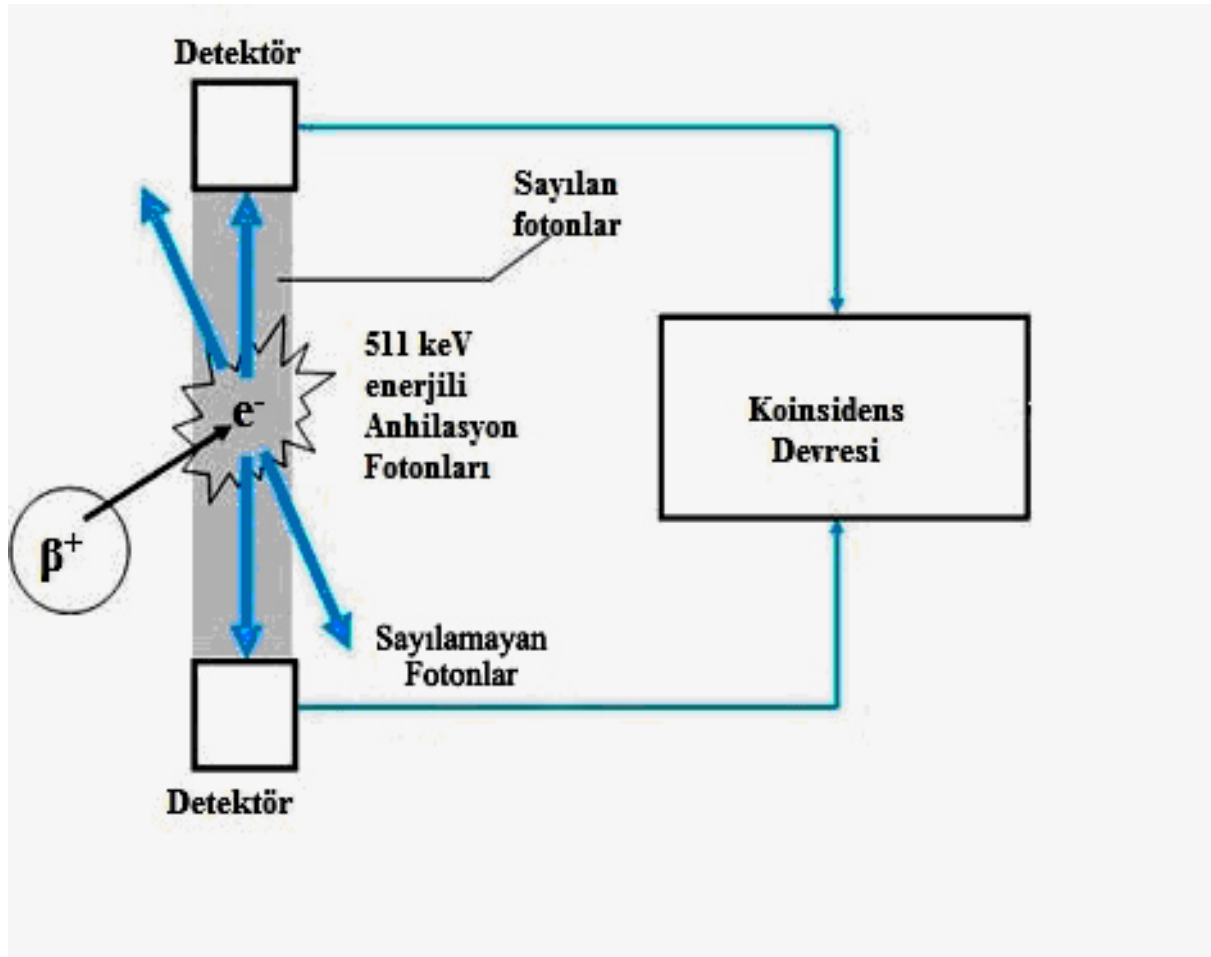
artışını gerektirmektedir. Radyoaktif (F-18, yarı ömrü 110 dk) işaretli bir glukoz analogu olan 2-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) tümör hücreleri tarafından glukoz taşıyıcı proteinler (özellikle GLUT-1 ve GLUT-3) aracılığıyla hücre içine alınır. Hekzokinaz enzimi ile fosforile olur ve hücrede FDG-6 PO₄ (fosfat) olarak tutulur. Ancak glukozun aksine glikolizisin diğer basamaklarına devam edemez, hücreden atılımı da oldukça yavaştır. Bu aşamada, hücre içinde hapsolan F-18 FDG ile PET aracılığıyla görüntüler alınır (Şekil 6). Malign hücrelerde artmış glukoz transporter ekspresyonu ve hekzokinaz aktivitesi de bunlardaki artmış F-18 FDG uptake'ine neden olurlar (46,47).



Şekil 6. FDG'nin hücre içerisinde tuzaklanması (48)

PET yönteminde kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Canlı organizmalar, yapıtaşları hidrojen, oksijen, karbon ve azot atomları olan makromoleküllerden oluşmuşlardır. Bu elementlerin vücut dışından saptanabilen izotopları, sadece pozitron yayan çekirdeklerdir. Bu tür çekirdeklerde, nötron sayısının proton sayısından

daha az olması nedeniyle, çekirdekdeki bir proton nötrona dönüşür ve bu sırada bir pozitron yayılır. Pozitron (β^+), zıt elektriksel yüküne karşın elektron ile eş ağırlıkta olan bir partiküldür. PET uygulamalarında kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler; F-18 (flor), C-11 (karbon), N-13 (azot) ve O-15'dir (oksijen). Siklotronda yapay olarak oluşturulan bu radyonüklidler, bozunurken çekirdekten pozitron partikülü fırlatırlar. Bu partikül ortamda kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun elektronu ile çarpışır. Bu çarpışmada, iki kütle yok olur ve enerjiye dönüşerek birbirine zıt hareket eden 511 keV (kiloelektronvolt) sabit enerjide iki gama ışını oluşur. Bu olay "Pozitron yok olması" veya "Çift oluşumu" olarak isimlendirilir (49,50) (Şekil 7).



Şekil 7. Çift oluşumu (51)

Çok kısa yarı ömürleri (2-20 dakika) nedeniyle PET radyonüklidleri merkezler arasında taşınamazlar. İdeal olarak bu radyonüklidlerin üretildiği siklotron ünitesinin PET kamerasının yanı başında olması gerekmektedir. Tablo 1' de pozitron yayan nüklidler içerisinde 110 dakika yarı ömrü nedeniyle F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötikler,

belirli mesafelere dağıtılabilmesi açısından en uygun radyonüklidtir. Bu nedenle ülkemizde PET söylendiğinde görüntüleme merkezlerine medikal siklotronlar kurulana kadar aklımıza F-18 FDG gelmelidir (52,53).

Tablo 1. Pozitron yayan radyonüklidler

Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür
Oksijen-15	2.07 dk.
Azot-13	9.96 dk.
Karbon-11	20.4 dk.
Galyum-68	68.3 dk.
Flor-18	109.7 dk.
Rubidyum-82	75 sn.
Potasyum-38	7.64 dk.
Bakır-62	9.74 dk.
Bakır-64	12.7 sa.
Galyum-68	68.1 sa.
Iyot-124	4.18 gün

Pozitron emisyon tomografi kamerası, ortada 60-70 cm çaplı bir tünel ve bu tünelin etrafında görüş alanını genişletmek için sıralanmış dairesel tarzda düzenlenmiş algılayıcı kristaller ve gelen ışının X, Y, Z koordinatlarını düzenleyen elektronik ünitelerden oluşmuştur. Yüksek enerjili 511 keV gama ışınlarını durdurabilecek bismut germanyum oksit, Gadolinyum Silikat Oksit, Lutesyum Silikat Oksit ve Lutesyum Yitrium Silikat Oksit gibi yüksek yoğunluklu kristal paketlerden oluşan çok sayıdaki detektör ve diğer elektronik ünitelerle kaplanmıştır (Şekil 8). Karşılıklı her dedektör çifti ancak aynı anda birer foton saptarsa, bunun bir çift oluşumu olayı olduğunu anlar ve sistemi kaydeder. Bu sayede sayım etkinliği büyük oranda artar. Eş zamanlı deteksiyon nedeniyle PET kameralarında foton saçılması olmaz ve görüntü kalitesi yükselir. Konvansiyonel gama kameralarda detektör yüzeyini kaplayan düzlem kristal yerine, PET kameralarda küçük kübik yapıdaki kristaller hastanın içinden geçeceği, halkasal bir boşluk oluşturacak şekilde sıralanmışlardır (Şekil 8).

Aynı zamanda PET kameralarında diğer nükleer tıp kameralarından farklı olarak ışınların sadece belirli bir yönden gelenlerinin detektöre çarpmasını sağlayan kurşun plakalar bulunmaz. Dedektörler arası kurşun plaka bulunmadığı için dizilim şeklinin oluşturduğu şekle 3D ismi verilmektedir. 3D görüntülemelerde sayım verimi, 2D'ye oranla 8-10 kat fazla olmasına karşın 2D görüntülemelerde daha iyi rezolüsyon elde edilir. Bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle, gelişmiş programlar aracılığıyla 3D görüntüler gürültü ve rastgele saçılan fotonlar arındırılarak rezolüsyon yükseltilebilmiştir.

Günümüzdeki PET/BT hibrid cihazlarda kullanılan BT cihazı, PET gantrisinin arkasında 2. bir ünite olarak BT gantrisi şeklinde yer almaktadır. Böylece PET ve BT çekimi aynı anda bir oturumda yapılmaktadır. BT cihazı gantri içinde tüp ve dedektör sistemi bulundurur ve bu sistem gantri 360 derece dönerek, belli bir derecelik açılarla tarama yapar. Modern PET kameralarının yatak pozisyonu olarak da adlandırılan aksiyel görüş alanı 15–16 cm uzunluktadır. Bu görüş alanında ancak beyin ve kalp gibi organlar bir kez görüntülenebilirken, daha uzun mesafedeki vücut bölümleri için çoklu yatak pozisyonu alınması gereklidir. Bu nedenle onkoloji çalışmalarında genellikle kafa tabanından uyluk ortasına kadar olan vücut bölümü taramak hedeflenir. Bu işlem hastanın boyuna bağlı olarak 5-7 yatak pozisyonunda gerçekleştirilir (42,54,55).

Pozitron emisyon tomografi kameralarında uzaysal rezolüsyon 5-7 mm iken gama kameralarda 12-15 mm'dir. Geleneksel PET kameralardan farklı olarak gama ışını çiftlerinin dedektörlere ulaşma zamanlarını hesaplayarak görüntüyü daha da netleştiren yeni nesil "time of flight" teknolojiye sahip kameralarda ise uzaysal rezolüsyonun 2-3 mm'e kadar düşebildiği söylenmesine rağmen bu konu tartışmalıdır (49,53,56).

Emisyon görüntülerinin işlenmesi hasta aynı pozisyonunda iken transmisyon görüntüleri alınarak atenüasyon düzeltme yapılır. Atenüasyon düzeltmesi için eskiden PET kameralarda transmisyon görüntüleme amacıyla, detektör içine yerleştirilmiş olan ve gama ışınımı yapan nokta (^{137}Cs) veya çubuk (^{68}Ge) şeklindeki radyoaktif kaynaklar vasıtasıyla yapılırken şu anda modern PET/BT kombine cihazlarda transmisyon görüntüleri BT cihazına ait X-ışın tüpünden çıkan X-ray ışınları ile oluşturulmaktadır. Böylece çok daha kısa zamanda etkin olarak atenüasyon düzeltmesi yapılabilirken, aynı anda X-ışını ile transmisyon tomografi görüntülemesi yapılmaktadır (56,57).

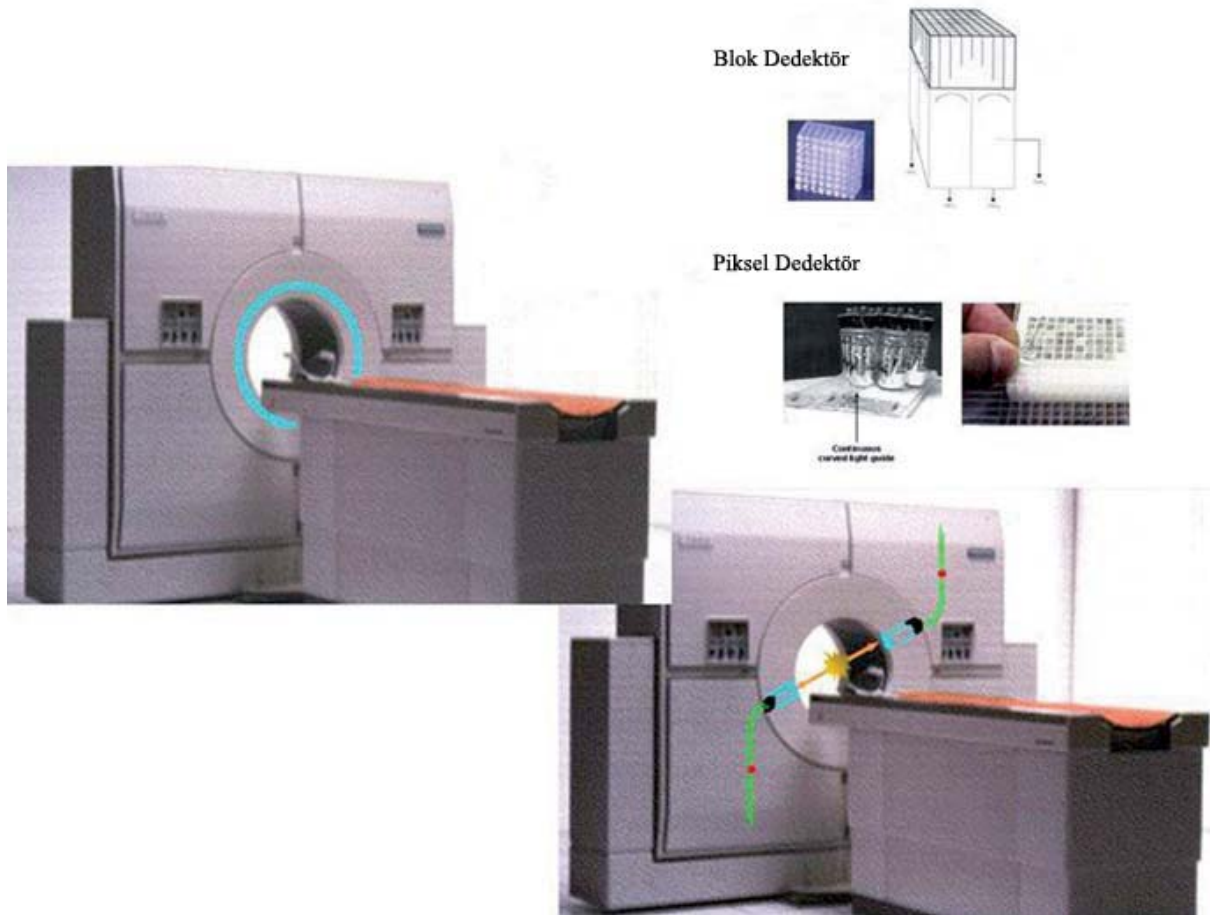
PET görüntülemenin en önemli tarafı diğer radyolojik ve nükleer tıp yöntemlerine de yapılan görsel değerlendirmeye ek olarak sayısal olarak semikantitatif değerlendirmede yapılabilir. PET görüntülemenin en önemli tarafı diğer radyolojik ve nükleer tıp yöntemlerine de yapılan görsel değerlendirmeye ek olarak sayısal olarak semikantitatif değerlendirmede yapılabilir.

Maksimum Standardize Edilmiş Uptake Değeri

Tümör odaklarındaki artmış metabolik FDG tutulumlarının kantitatif değerlendirilmesi amacıyla maksimum standardize edilmiş uptake değeri adı verilen değer elde edilmiştir (Tablo 2). SUVmax değeri; belirlenen ilgi alanının büyüklüğü (ROI), tarayıcı sistemin rezolüsyonu, PET kameranın kullandığı fantom, rekonstrüksiyon, enjeksiyon tekniği, vücut yağ oranı ve atenüasyon düzeltmenin tipi gibi faktörlerden etkilenir.

Tablo 2. SUVmax Hesaplanması

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



Şekil 8. PET/ BT cihazı ve kristali (51)

Yukarıdaki formülde vücut ağırlığı yerine vücut yüzeyi alanı da kullanılabilirle beraber vücuttaki yağ miktarı fazla olan hastalarda yukarıdaki formülde vücut yüzey alanı kullanılmasının, ağırlık kullanılmasına göre daha doğru sonuçlar gösterdiği saptanmıştır. Ortalama ve maksimum olarak 2 farklı SUV değeri olmasına rağmen maksimum değeri ortalama ile kıyasla daha az değişkenlik göstermesi ve buna bağlı olarak hata payını azaltması nedeniyle daha çok kullanılmaktadır (59).

Semikantitatif bir değer olan SUV değeri; biyolojik faktörler, uygulama hataları, teknik faktörler gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu faktörler;

1-Biyolojik faktörler: Artmış kan glikozu neticesinde düşük SUV_{max} değeri, PET çalışmasına başlama ile enjeksiyon zamanı arasındaki süre artması halinde yüksek SUV_{max} değeri, solunum hareketine bağlı olarak PET ve BT görüntülerinde yanlış eşleşme sonucu farklı SUV_{max} değeri, hastanın stres halinde olması veya uygun olmayan ortamda beklemesi nedeni ile kahverengi yağ dokusu veya kas tutulumuna bağlı olarak SUV_{max} değerinde değişiklik olabilmekle birlikte, tümöre yakın alanda inflamatuvar lezyon olması gibi durumlarda SUV_{max} değerinde artış olabilmektedir.

2-Uygulama hataları: Doz kalibratörü ile PET kalibrasyonu arasındaki uyumsuzluk, hastaya enjeksiyon sonrası enjektörde fazla aktivite kalması, doz kalibratörü ile PET saati arasındaki uyumsuzluk, damar dışına enjeksiyon sonrası F-18 FDG'nin yavaş salınımı sonucu yanlış SUV_{max} değerleri hesaplanabilmektedir.

3-Teknik faktörler: Sinyal gürültü oranı'nın düşük olması sonucu yüksek SUV_{max}, kullanılan ilgi alanının boyutuna bağlı olarak düşük veya yüksek SUV_{max} değerleri, SUV_{max} değeri hesaplanırken kullanılan vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı gibi sayısal değerlerin yanlış yazılması sonucu farklı SUV_{max}, yüksek kan glikozu nedeni ile düşük SUV_{max}, çekim esnasında kontrastlı ajan kullanımı sonucu atenuasyon düzelmenin etkisi ile yüksek SUV_{max}, düşük rezolüsyon ve yetersiz iteratif rekonstrüksiyon sonucu artmış SUV_{max} değerleri görülebilmektedir (60).

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR

Hasta Grubu

Kasım 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda kemik metastazı saptanmış solid tümörü mevcut F-18 FDG PET/BT ile tümör taraması yapılmış ve bu görüntüleme ile aralarında en fazla 1 ay süre olan 1 hasta dışında yine bölümümüzde çekilen kemik sintigrafi görüntüleri mevcut olan; yaşları 37 ile 79 arasında değişmekte olan, 15'i kadın (%45.5), 18'i erkek (%54.5) olmak üzere kemik metastazı mevcut toplam 33 hasta retrospektif çalışmaya dahil edildi. PET/BT tümör taraması ile kemik sintigrafisi çekimleri arasında 1 aydan daha uzun süre bulunan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Bu retrospektif çalışma Radyoloji Ana Bilim Dalı'nın desteği ile Trakya Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Tarih: 25/04/2011, TÜBADK protokol no: 2011/32) alınarak yapıldı (Ek 1).

YÖNTEM

Pozitron Emisyon/Bilgisayarlı Tomografi Çalışması

Çalışmamızda yer alan PET/BT görüntüleri anabilim dalımız bünyesinde yer alan Lifemed PET/BT merkezinden yapıldı. Görüntüleme için 8 kesitli BT donanımı mevcut olan General Electric Discovery STE (GE Medical Systems, Waukesha, USA) BGO HI-REZ kristale sahip entegre PET/BT kullanıldı. Sistemin 8 kesitli BT kısmı kullanılarak kafa tavanından uyluk üst kısmına kadar 5-7 ayrı yatak pozisyonunda görüntüleme yapıldı. Kullanılan tomografik parametreleri ise 120 kV, 0,80 sn tüp dönme hızı, vücut yoğunluğuna göre otomatik olarak ayarlanmış 30–210 mA, FOV 50 cm ve 3,75 mm kesit kalınlığında idi.

BT taramada çalışmamızda yer alan 1 malign melanom hastasına ise ek olarak tüm vücut görüntü alındı. BT görüntülerinin hemen ardından 2–3 dk/yatak pozisyonu ile 15-20 dk süre sonunda BT ile aynı anatomik bölgelerin PET bilgileri elde edilmiştir. Sonrasında ise alınan 3 boyutlu koronal, sagittal, transvers planlar bilgisayar aracılığıyla birleştirilerek görüntüler oluşturuldu.

Hastaların PET çalışmasından önce en az 4 saat aç olması sağlanarak, F18-FDG enjeksiyonu öncesi kan şekeri kontrolleri yapıldı. Kan şekeri 150 mg/dl ve altı olan hastalara, bağırsakların kontrast madde ile doldurularak görüntülenmesi amacıyla 1500 cc sıvı içerisinde 150 mg oral kontrast madde içirildikten sonra 10 mCi (370 MBq) F-18 FDG intravenöz olarak uygulandı.

Pozitron emisyon tomografisi görüntülerinin değerlendirilmesinde PET SUVmax değeri ve BT görüntülerinde HU değerleri hesaplanmasında “General Electric Advantage Windows Volume Share 2 ” programı kullanıldı.

Kemik Sintigrafisi

Teknesyum-99m Metilen difosfonat (Tc-99m MDP) kiti 10 ml’lik cam şişe içinde intravenöz enjeksiyon ile kullanıma uygun, steril, apirojen liyofilize hazır kitler şeklinde sağlandı. Her bir vial MDP; kalay klorür ve sodyum hidroksit içermektedir. MDP’yi işaretlemeye kullanılan Tc-99m jeneratörden sağılarak steril%0.9 NaCl solüsyonu ile sulandırılmıştır. Her bir vial oda ısısında 150-200 mCi (5550–7400 MBq) Tc-99m ile işaretlendi. Her hastaya 20-25 mCi (740 – 925 MBq) enjekte edildi.

Hastaların hidrasyonu 1.5 litre su içirilerek sağlanmıştır. Görüntüleme öncesi hastaların mesaneleri boşaltıldı. Tüm vücut kemik sintigrafi görüntüleri, 1 hastanın dış merkezde çekimi yapılmak suretiyle anabilim dalımızda bulunan iki adet çift başlı gama kamerada (Siemens E.CAM, Erlangen, Germany ve Philips Brightview, Milpitas, CA) düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu paralel delikli kolimatör ile 140 keV enerji ve %20 pencere aralığı seçilerek radyofarmasötik enjeksiyonundan 2-4 sonrasında alınmıştır. Her hastaya anterior ve posterior tüm vücut görüntüleme, tüm vücut görüntülerde vertebra ve pelvis bölgesinde metastaz veya şüpheli artmış aktivite tutulumu olan bölgelere ayırım için SPECT veya statik görüntüler alınmıştır. Tüm vücut görüntüleme 1024x512 matrikste, hasta boyuna bağlı olmak üzere 15-20 dakikada elde edilmiştir. SPECT görüntüleme ise 64x64 matriks, zoom faktörü verilmeksizin 25’er saniyelik 64 frame kaydedilerek ve 360° rotasyon ile yapılmıştır. SPECT süresini tolere edebilecek hastalara SPECT görüntüleme uygulandı.

Kemik sintigrafisi görüntülerinin değerlendirilmesinde ve ilgi alanı çizilerek sayım alınmasında "JETStream Workspace version 3.0" programı kullanıldı.

Değerlendirme

Retrospektif çalışmamızdan elde ettiğimiz kemik metastazlı olguların kemik sintigrafisi ve PET/BT görüntüleri 1 nükleer tıp uzmanı tarafından, BT görüntülerinde kemik metastazlarının metastatik tiplerinin değerlendirmesi ise 1 radyoloji uzmanının desteği ile yapıldı. Yapılan görsel değerlendirme sonrasında kantitatif değerlendirme ile metastatik görünüm paternleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Kemik metastazlarının doğruluğuna karar verirken; PET/BT ve kemik sintigrafisindeki görünüm paternleri, hastaya ait mevcut biyopsi ve MR raporları göz önüne alınarak değerlendirildi. Biyopsisi mevcut olmayan veya kemik metastazı tanısında ek bir yardımcı tetkiki olmayan hastalar ise klinisyenin görüşü ve hastanın klinik durumu ile birlikte değerlendirildi. PET/BT ve kemik sintigrafisinde tutulum gösteren osteodejeneratif ve metastaz dışı patolojiler çalışmaya dahil edilmedi. Böylece kesin metastaz olduğuna karar verilen kemik lezyonlarından PET/BT SUVmax değeri "3" ve üzeri olanlar kemik metastazı kabul edilerek çalışmaya dahil edildi.

Kemik metastazları BT görünümlerine göre osteoblastik, osteolitik ve mikst tip olarak üzere 3 grup halinde değerlendirildi.

Kemik sintigrafisinde ise kemik metastazlarını kantitatif olarak değerlendirmede PET/BT 'deki gibi sabit bir sayısal değerimiz olmaması nedeni ile birçok çalışmada benzeri kullanılan kemik indeksini kullandı. Farklı çalışmalarda birçok farklı metodla elde edilen kemik indeksini metastazlı kemiğin etrafına çizilen ilgi alanındaki maksimum değer, sağlam kemiğin etrafına çizilen ilgi alanındaki maksimum değerine oranlayarak elde ettik (61-64). Elde ettiğimiz kemik maksimum ilgi alanı değerini "Kemik ROI_{max}" olarak tanımladık. Kemik ROI_{max}; metastatik kemik dokuya çizilen ilgi alanı maksimum değerinin, metastaz içermeyen femur orta diafiz bölgesinden alınan aynı büyüklükte ilgi alanının maksimum değerinin oranlanması sonucu elde edildi. PET/BT ve kemik sintigrafisinde aynı anatomik bölgelerde izlenen metastatik lezyonlar çalışmaya dahil edildi.

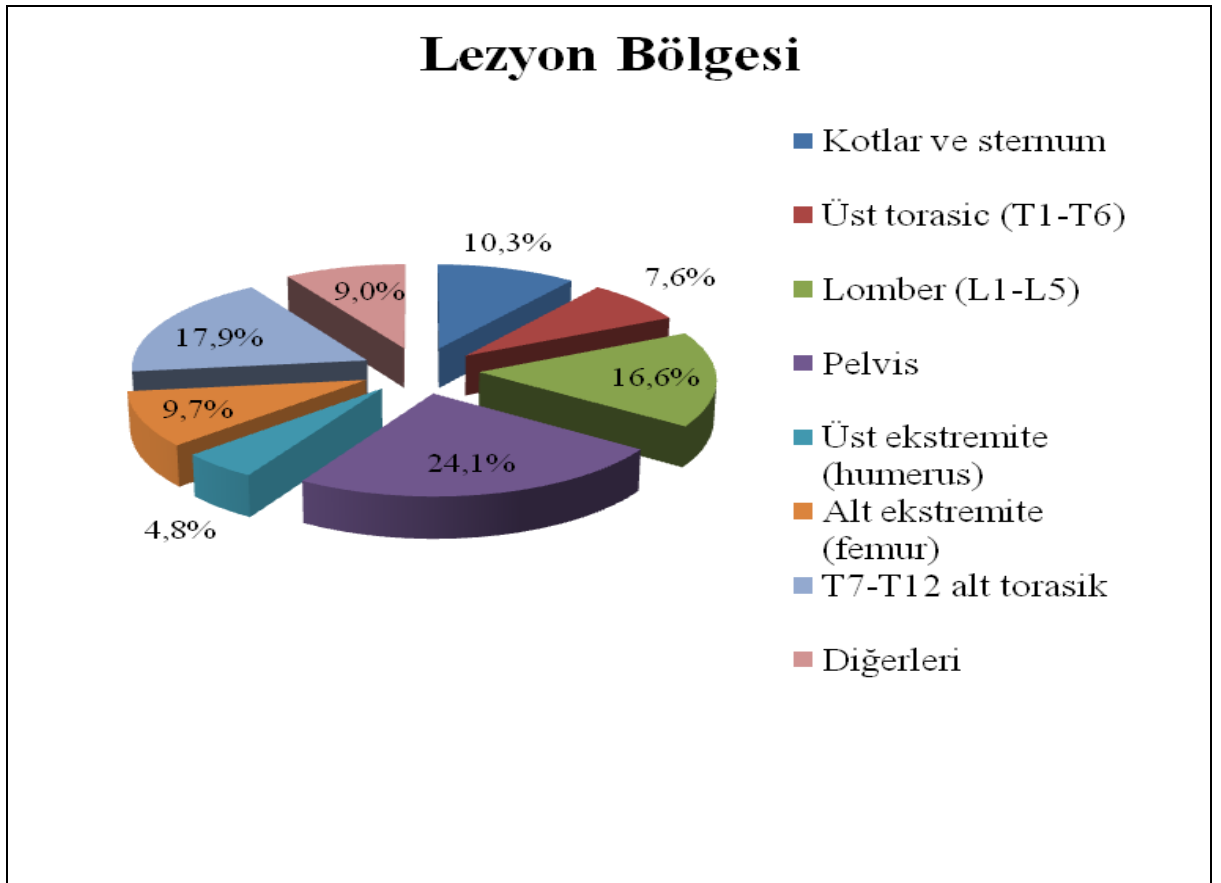
İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA)

programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Kasım 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında yaşları 37 ile 79 arasında değişmekte olan, 15'i (%45.5) kadın, 18'i (%54.5) erkek olmak üzere toplam 33 olgunun 145 lezyonu üzerinde yapılmıştır (Tablo 3). Olguların ortalama yaşları 60.09 ± 8.77 'dir.



Şekil 9. Metastazların lezyon bölgelerine göre dağılımı

Tablo 3 . Hastaların klinik özellikleri

Protokol	Hasta Adı	Cinsiyet	Tanı	Yaş
413965	H.M	E	KHD Akciğer Kanseri	61
190852	H.K	E	Paratiroid Kanseri	59
410781	R.C	E	KHD Akciğer Kanseri	51
156317	Z.A	E	KHD Akciğer Kanseri	57
398280	S.S.	E	KH Akciğer Kanseri	56
257369	R.G.	K	Endometrium Kanseri	56
94773	A.S.	K	Meme Kanseri	60
409733	F.O.	K	Meme Kanseri	37
226967	A.B.	E	KH Akciğer Kanseri	66
266620	M.E.	E	Pankreas Kanseri	58
252548	C.C.	K	Meme Kanseri	47
380267	I.S.	K	Meme Kanseri	61
431574	S.B.	E	Malign Melanom	67
38080	M.E.	K	Meme Kanseri	60
122402	F.N.	K	Meme Kanseri	61
254750	S.G.	E	KHD Akciğer Kanseri	57
438664	T.A.	E	Prostat Kanseri	55
184911	K.C.	E	KHD Akciğer Kanseri	59
446858	M.A.	K	Oral kavite Kanseri	79
436335	S.G.	E	KH Akciğer Kanseri	59
408508	G.Y.	K	Meme Kanseri	50
454840	A.K.	K	KHD Akciğer Kanseri	63
304168	H.H.	E	KHD Akciğer Kanseri	72
317785	V.B.	K	Meme Kanseri	62
435758	N.S.	K	KH Akciğer Kanseri	77
281859	I.U.	K	KH Akciğer Kanseri	64
443795	F.O.	K	Meme Kanseri	47
44080	S.B.	K	Renal Hücreli Kanseri	65
455771	S.Y.	K	Meme Kanseri	71
469159	A.A.	E	Prostat Kanseri	75
469414	A.K.	E	KH Akciğer Kanseri	58
473796	K.K.	E	Yumuşak doku Sarkomu	53
148347	M.S.	E	KHD Akciğer Kanseri	60

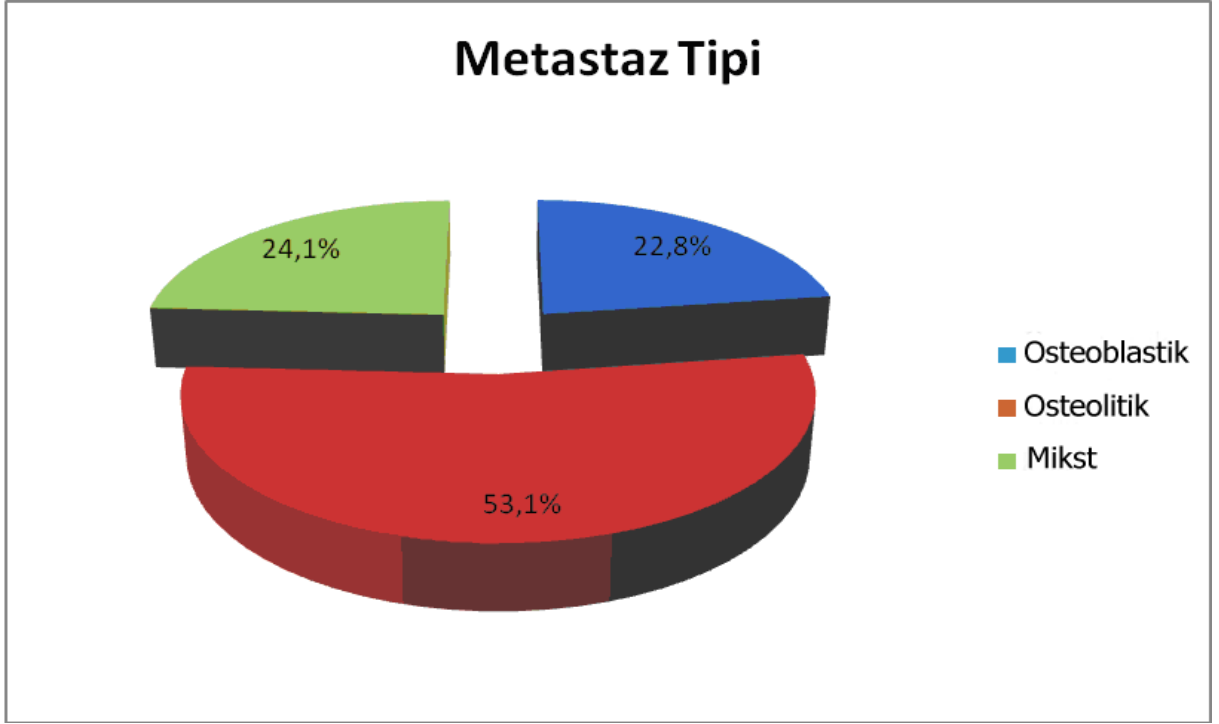
KH: Küçük hücreli, **KHD:** Küçük hücreli dışı.

Lezyon bölgesi dağılımı incelendiğinde, lezyonların %24.1'inin pelviste, %17.9'unun T7-T12 alt torasikte, %16.6'sının Lomberde (L1-L5), %10.3'ünün kotlar ve sternumda, %9.7'sinin alt ekstremitte bölgesinde, %7.6'sının üst torasikte (T1-T6), %4.8'inin üst ekstremitte bölgesinde ve %9'unun diğer bölgelerde olduğu görülmüştür. Torakal vertebraların bütününde tüm metastazların %24,2'si izlenmiştir (Şekil 9), (Tablo 4).

Tablo 4. Lezyon bölgesi, metastaz tipi ve tümör tipi dağılımı

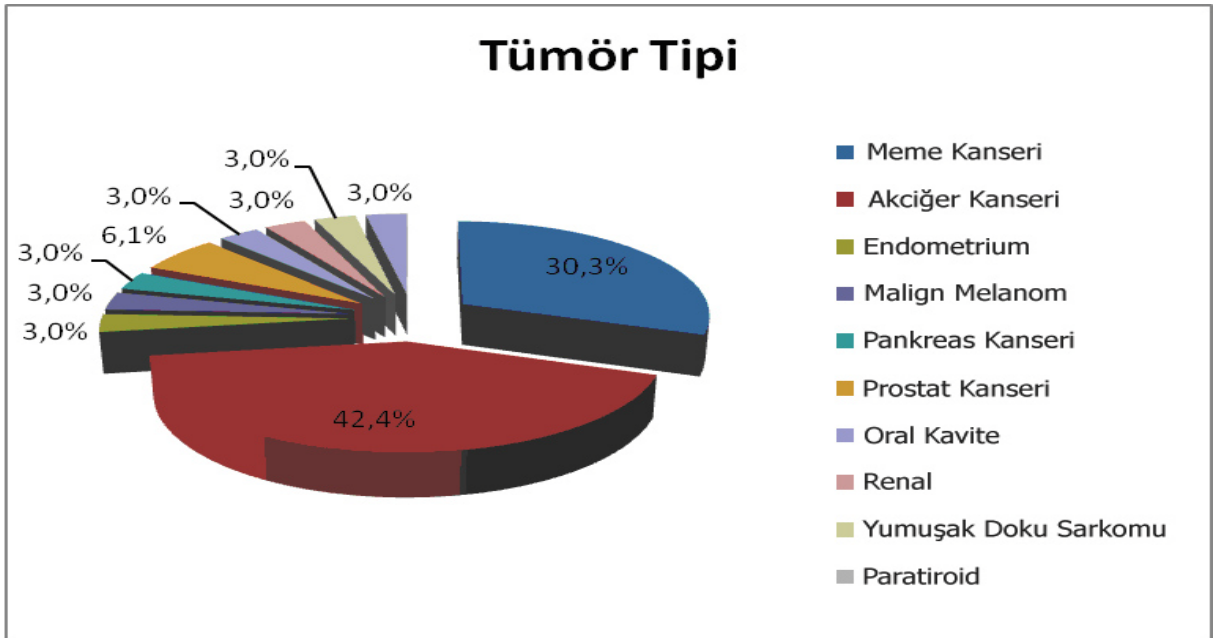
		n	%
Lezyon Bölgesi	Kotlar ve sternum	15	10,3
	Üst torasic (T1-T6)	11	7,6
	Lomber (L1-L5)	24	16,6
	Pelvis	35	24,1
	Üst ekstremitte (humerus)	7	4,8
	Alt ekstremitte (femur)	14	9,7
	T7-T12 alt torasik	26	17,9
	Diğerleri	13	9,0
Metastaz Tipi	Osteoblastik	33	22,8
	Osteolitik	77	53,1
	Mix	35	24,1
Tümör Tipi (n=33)	Meme kanseri	10	30,3
	Akciğer kanseri	14	42,4
	Endometrium kanseri	1	3,0
	Malign melanom	1	3,0
	Pankreas kanseri	1	3,0
	Prostat kanseri	2	6,1
	Oral kavite kanseri	1	3,0
	Renal kanser	1	3,0
	Yumuşak doku sarkomu	1	3,0
	Paratiroid kanseri	1	3,0

Olguların %22.8'inde osteoblastik metastaz görülürken, %53.1'inde osteolitik, %24.1'inde mikst metastaz görülmüştür (Şekil 10), (Tablo 4).



Şekil 10. Metastaz tiplerinin dağılımı

Olguların %42.4'ünde akciğer kanseri görülürken, %30.3'ünde meme kanseri, %6.1'inde prostat kanseri ve 1'er olguda endometrium, pankreas kanseri, malign melanom, paratiroid, renal hücreli kanser, %1.4'ünde yumuşak doku sarkomu ve oral kavite kanseri görülmüştür (Şekil 11), (Tablo 4).



Şekil 11. Olguların tümör tiplerinin dağılım

Tablo 5. Metastaz tipine göre maksimum standart uptake değeri, Kemik ilgi alanı maksimum değeri ve hounsfield ünitesi düzeylerinin değerlendirilmesi

	Metastaz Tipi			p
	Osteoblastik	Osteolitik	Mix	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
PET SUVmax	6,84±3,03 (6)	7,73±4,35 (6,3)	6,88±3,10 (5,9)	0,876
Kemik ROI_{max}	6,42±4,22 (5,2)	5,33±3,60 (4,2)	6,32±4,03 (5,1)	0,077
BT HU	344,09±140,62 (347)	233,39±125,29 (203)	254,86±105,69 (222)	0,001**

SS: Standart sapma, **PET SUV_{max}**: Maksimum standart uptake değeri, **Kemik ROI_{max}**: Kemik ilgi alanı maksimum değeri, **HU**: Hounsfield ünitesi.

*Kruskal Wallis Test, ** p<0.01.

Osteolitik, osteoblastik ve mikst metastatik lezyon tiplerinde PET SUV_{max} ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 6. Metastaz tipine göre maksimum standart uptake değeri, Kemik ilgi alanı maksimum değeri ve hounsfield ünitesi düzeylerinin post hoc Mann Whitney U test sonuçları

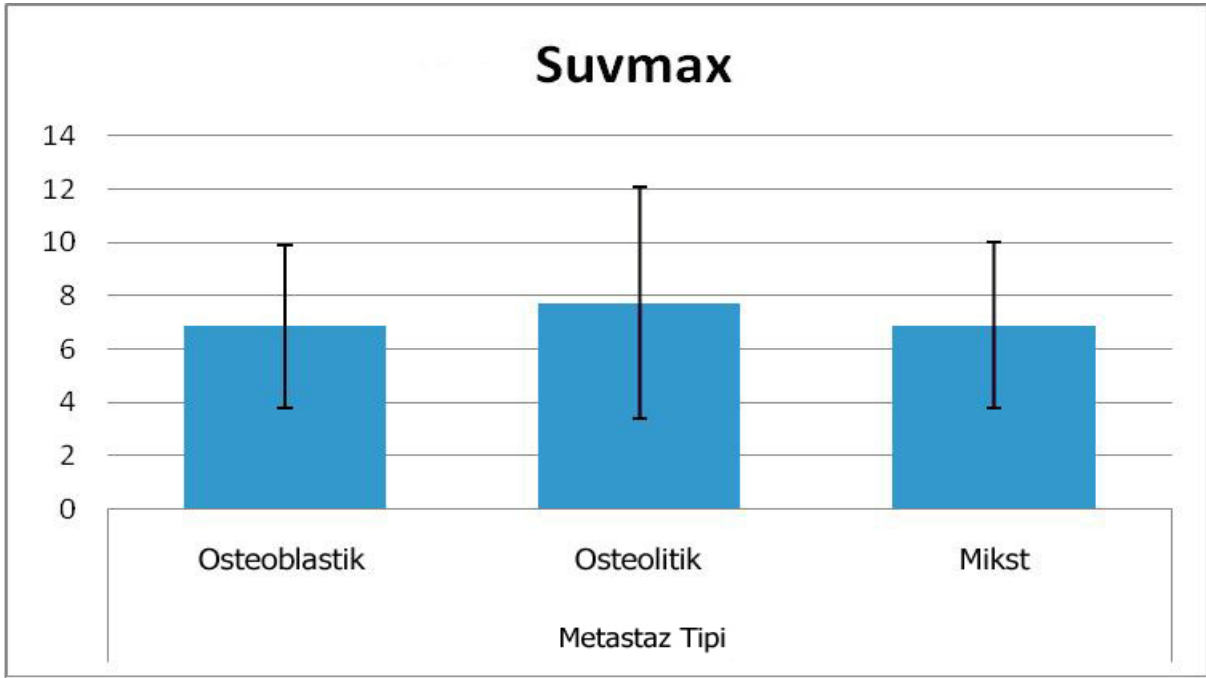
	Osteoblastik/ Osteolitik	Osteoblastik /Mikst	Osteolitik/Mikst
	p	p	p
PET SUVmax	0,737	0,893	0,638
Kemik ROI_{max}	0,098	0,995	0,053
BT HU	0,001*	0,003*	0,155

PET SUV_{max}: Maksimum standart uptake değeri, **Kemik ROI_{max}**: Kemik ilgi alanı maksimum değeri, **HU**: Hounsfield ünitesi.

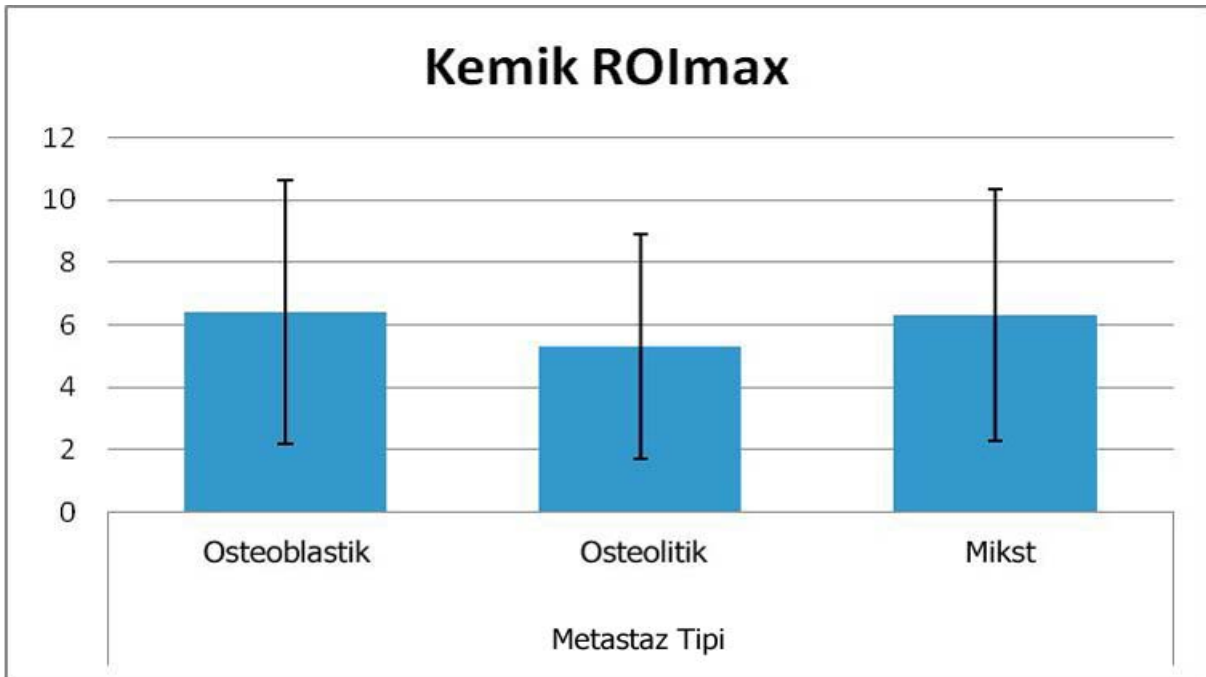
* p<0.01

Osteolitik, osteoblastik ve mikst metastaz tiplerinde olguların PET SUV_{max} ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Tablo 6). Buna rağmen Şekil 12'deki grafikte görüldüğü üzere; osteolitik metastazlardaki PET SUV_{max} değeri osteoblastik metastazlardakine göre daha yüksek iken Şekil 13'te ise

osteoblastik metastazlardaki ortalama kemik ROI_{max} değerinin osteolitik ve mikst tipteki metastazlara oranla daha yüksek olduğu görülmektedir.



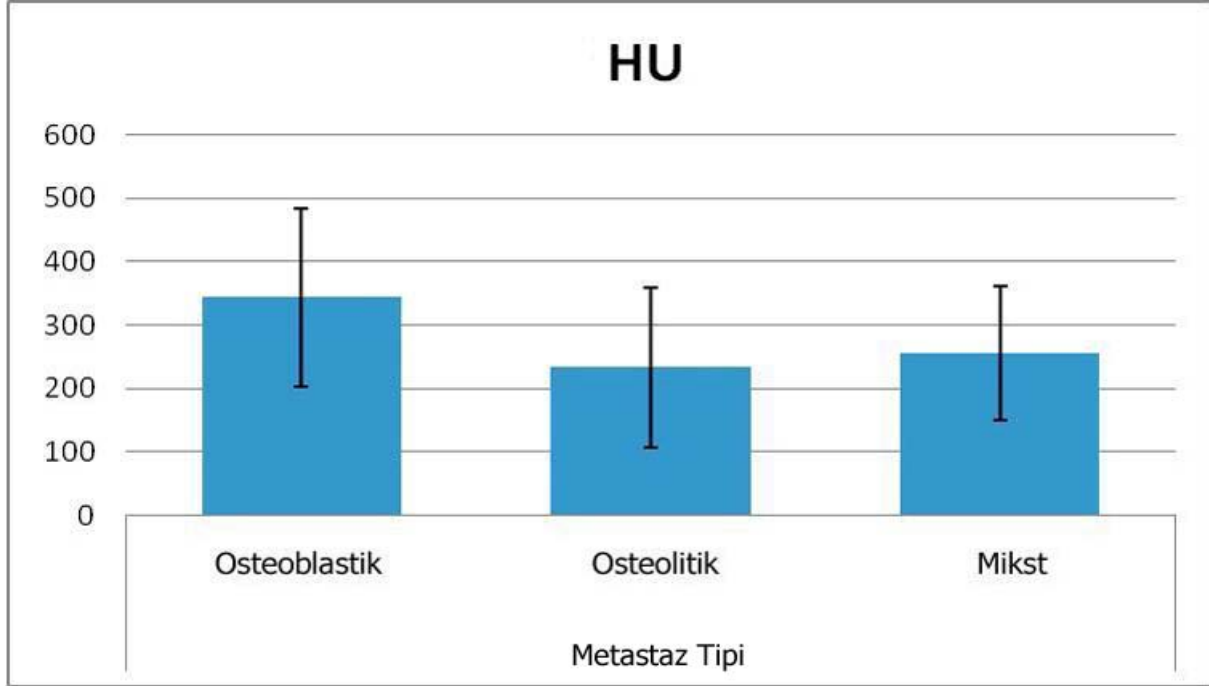
Şekil 12. Metastaz tiplerinde maksimum standart uptake ortalama değerleri



Şekil 13. Metastaz tiplerinde kemik iligi alanı maksimum ortalama değerleri

Metastaz tipine göre olguların BT HU ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.01$). Osteoblastik grubun BT HU düzeyi, osteolitik ve mikst gruplarından anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0.01$). Osteolitik ve mikst

gruplarının BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 6).



HU: Hounsfield ünitesi.

Şekil 14. Metastaz tiplerinde hounsfield ünitesi ortalama değerleri

Şekil 14'teki grafikte görüldüğü gibi osteoblastik tipteki metastazlarda ortalama BT HU değeri osteolitik ve mikst gruba göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Aynı zamanda Osteoblastik/Osteolitik ve Osteoblastik/Mikst grupların BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.01$).

Osteoblastik grubunda, PET SUVmax ile kemik ROImax düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). PET SUVmax ile BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kemik ROImax ile BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Osteolitik grubunda, PET SUVmax ile kemik ROImax düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). PET SUVmax ile BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kemik ROImax ile BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Mikst grubunda ise PET SUVmax ile kemik ROImax düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). PET SUVmax ile BT HU düzeyleri

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Kemik ROImax ile BT HU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Metastaz tiplerinde ayrı ayrı maksimum standart uptake değeri, Kemik ilgi alanı maksimum değeri ve hounsfield ünitesi ilişkisinin değerlendirilmesi

		PET SUVmax/ Kemik ROImax	PET SUVmax/ BT HU	Kemik ROImax/ BT HU
Osteoblastik	r	0,107	0,064	0,075
	p	0,552	0,723	0,679
Osteolitik	r	-0,194	0,159	-0,216
	p	0,091	0,167	0,060
Mix	r	-0,160	-0,180	0,086
	p	0,359	0,301	0,623

PET SUVmax: Maksimum standart uptake değeri, **Kemik ROImax:** Kemik ilgi alanı maksimum değeri, **HU:** Hounsfield ünitesi.

Tümör tipine göre metastaz tiplerinin dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Bununla beraber Meme ve Akciğer kanseri hastalarında en sık litik metastazlar izlenirken ardından mikst tip metastazlar gelmektedir (Tablo 8).

Kantitatif değerlendirme öncesi yapılan görsel değerlendirmede; Akciğer kanseri mevcut hastadaki sağ ramus pubiste osteolitik metastazda PET SUVmax: 14,8 iken Kemik ROImax: 4,19 ve HU: 76 olarak hesaplanmıştır (Şekil 15). Buna karşın meme kanserli hastada T12 vertebra korpusunda izlenen sklerotik tipteki metastazda ise PET SUVmax: 6,4 iken Kemik ROImax: 6.28 ve HU: 494 olarak hesaplanmıştır (Şekil 16) Osteolitik ve osteoblastik metastazın her ikisinde sahip T12 vertebra korpusunda metastaza sahip olan meme kanseri hastasında ise PET SUVmax: 5,2 iken Kemik ROImax: 4,6 ve HU: 191 olarak hesaplanmıştır (Şekil 17). Yine başka bir osteoblastik metastaza sahip yumuşak doku sarkomu mevcut hastada PET SUVmax: 4,4 iken Kemik ROImax: 5,2 ve HU: 551 olarak hesaplanmıştır (Şekil 18). Akciğer kanserli çok sayıda osteolitik lezyona sahip kemik metastazı mevcut hastada kemik sintigrafisi ile PET görüntüsü beraber değerlendirildiğinde PET

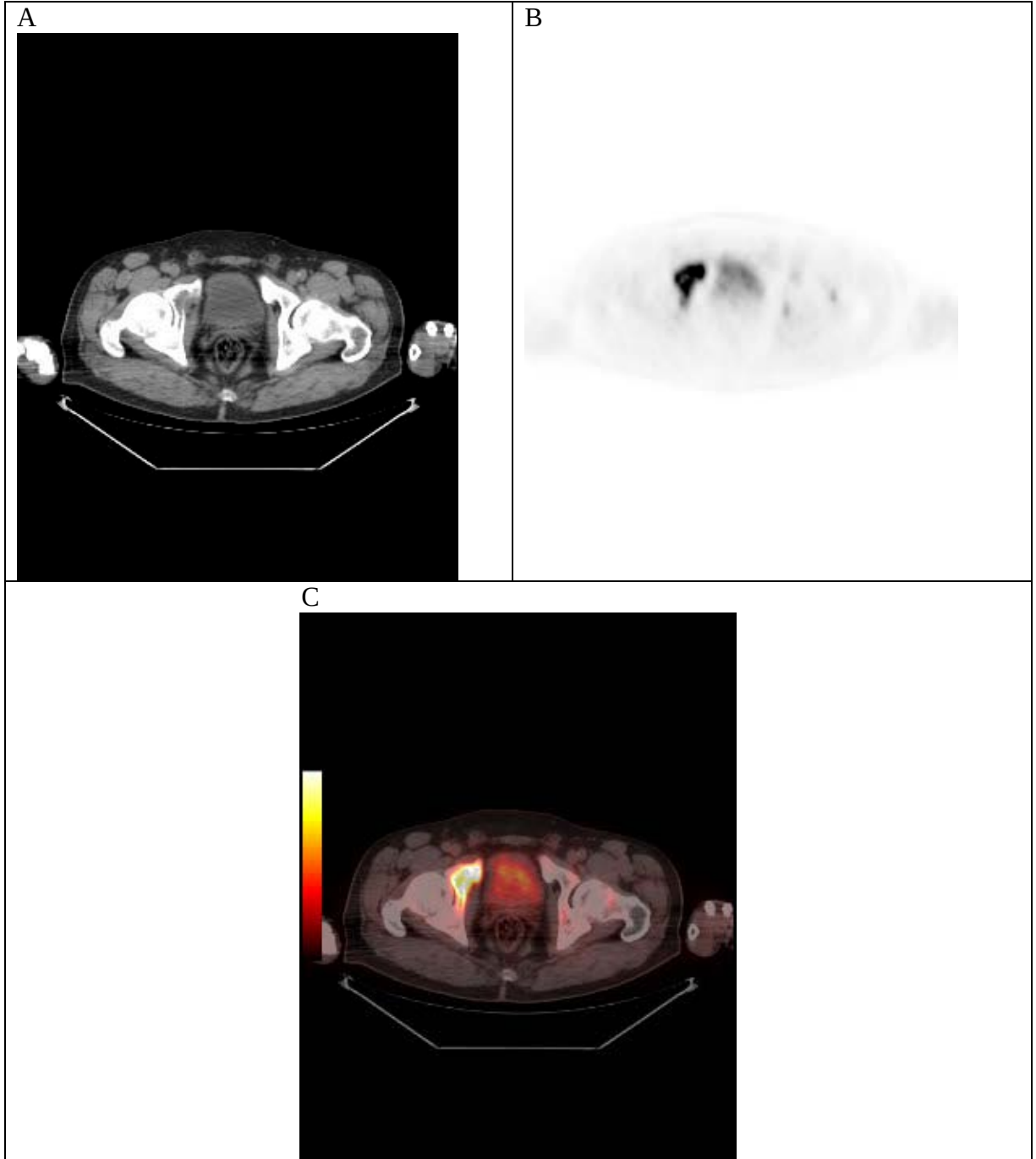
görüntüsündeki lezyonların sayı ve tutulumları kemik sintigrafisindeki lezyonlara göre daha fazla olduğu açıkça görülmektedir (Şekil 19).

Tablo 8. Tümör tipine göre metastaz tipi dağılımının değerlendirilmesi

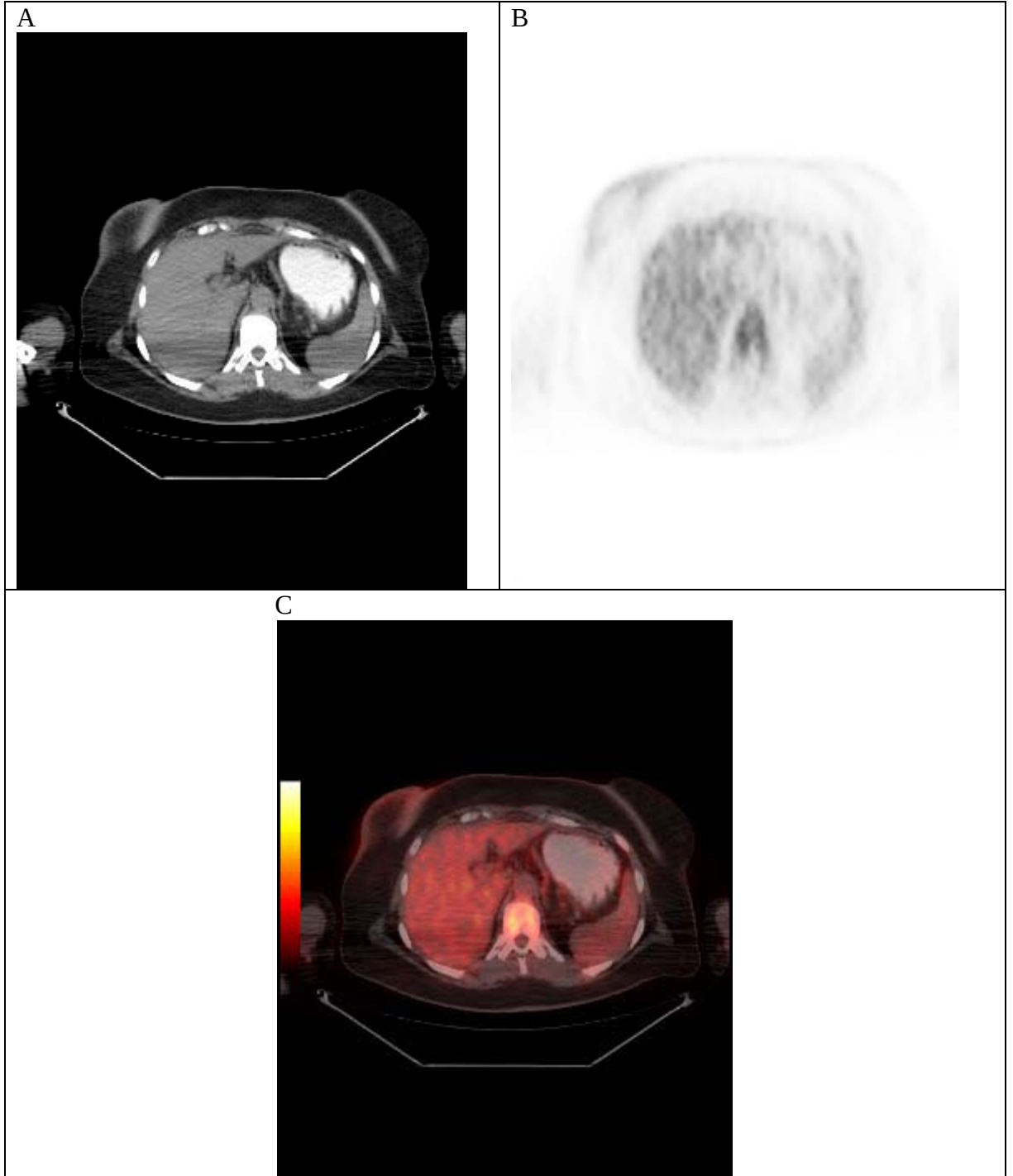
	Tümör Tipi			p
	Meme kanseri	Akciğer kanseri	Diğer	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Osteoblastik	20 (%24,4)	9 (%31,0)	4 (%11,8)	0,417
Osteolitik	44 (%53,7)	13 (%44,8)	20 (%58,8)	
Mikst	18 (%22,0)	7 (%24,1)	10 (%29,4)	

*Ki-kare Test.

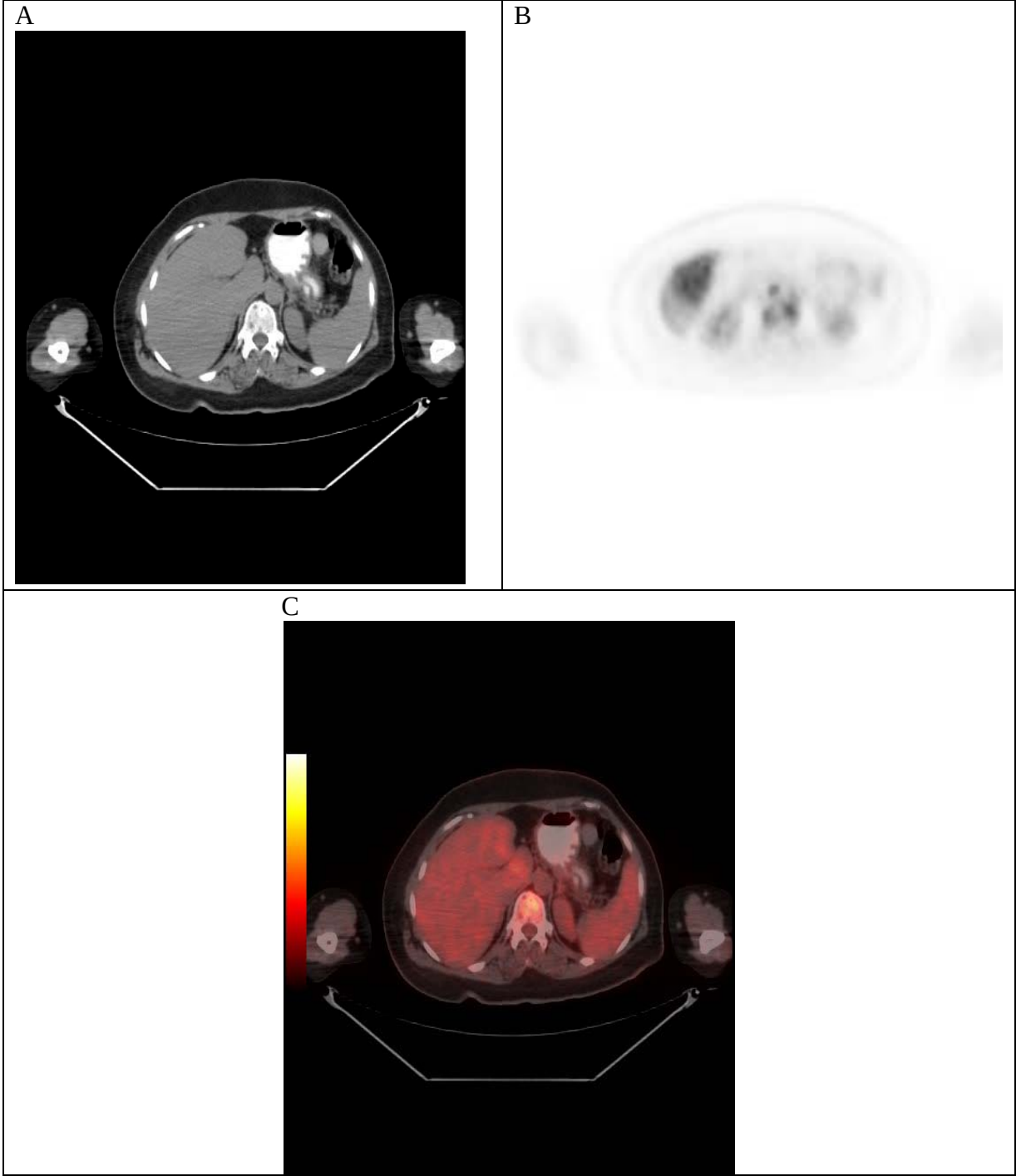
Çalışmamıza ait bazı vaka örnekleri aşağıda gösterilmiştir.



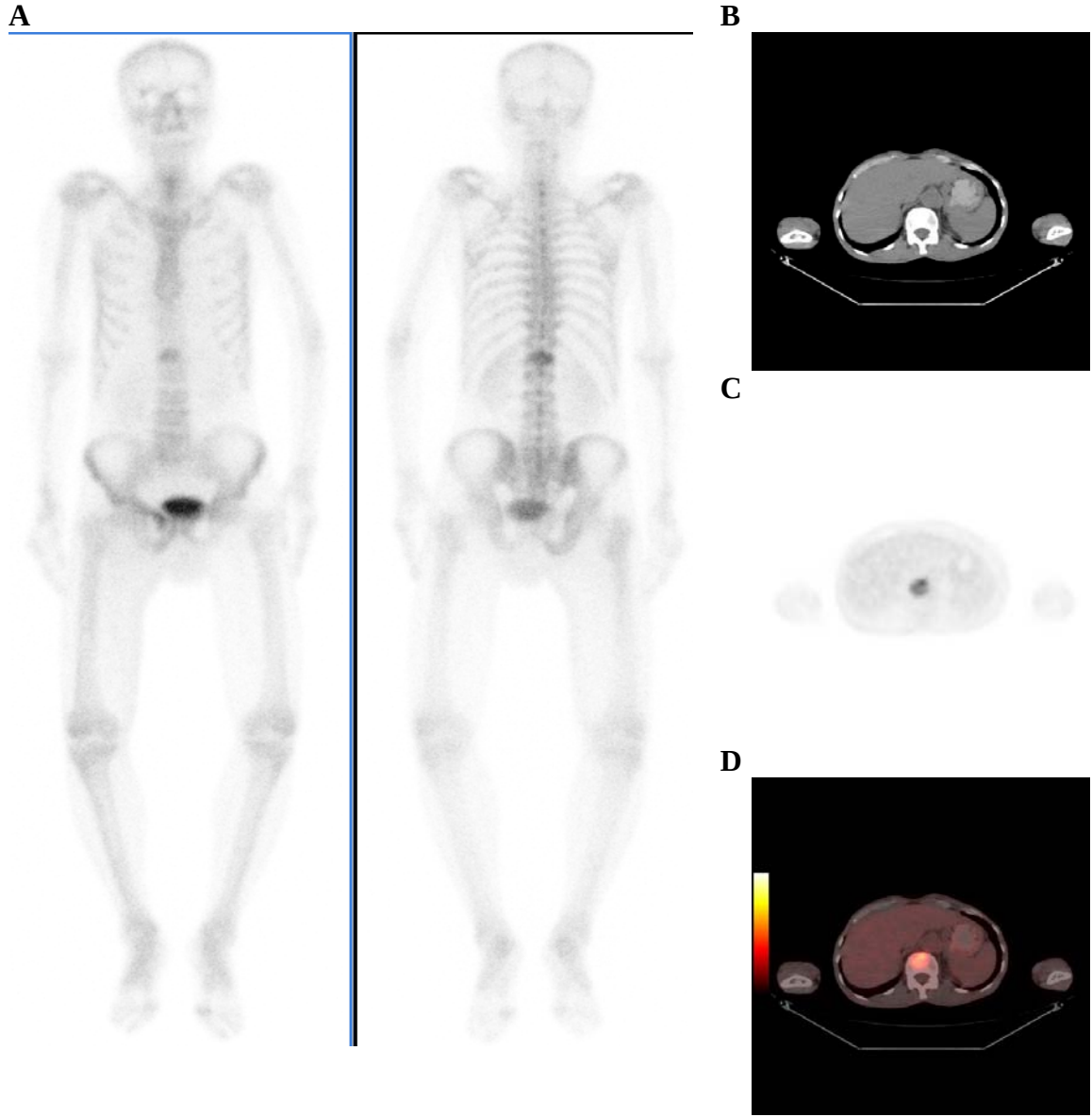
Şekil 15. 57 yaşında küçük hücre dışı akciğer kanseri mevcut kemik metastazlı erkek hastada sağ ramus pubis osteolitik tipte kemik metastazı: A-Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, B-Pozitron emisyon tomografi görüntüsü, C-Füzyon görüntüsü.



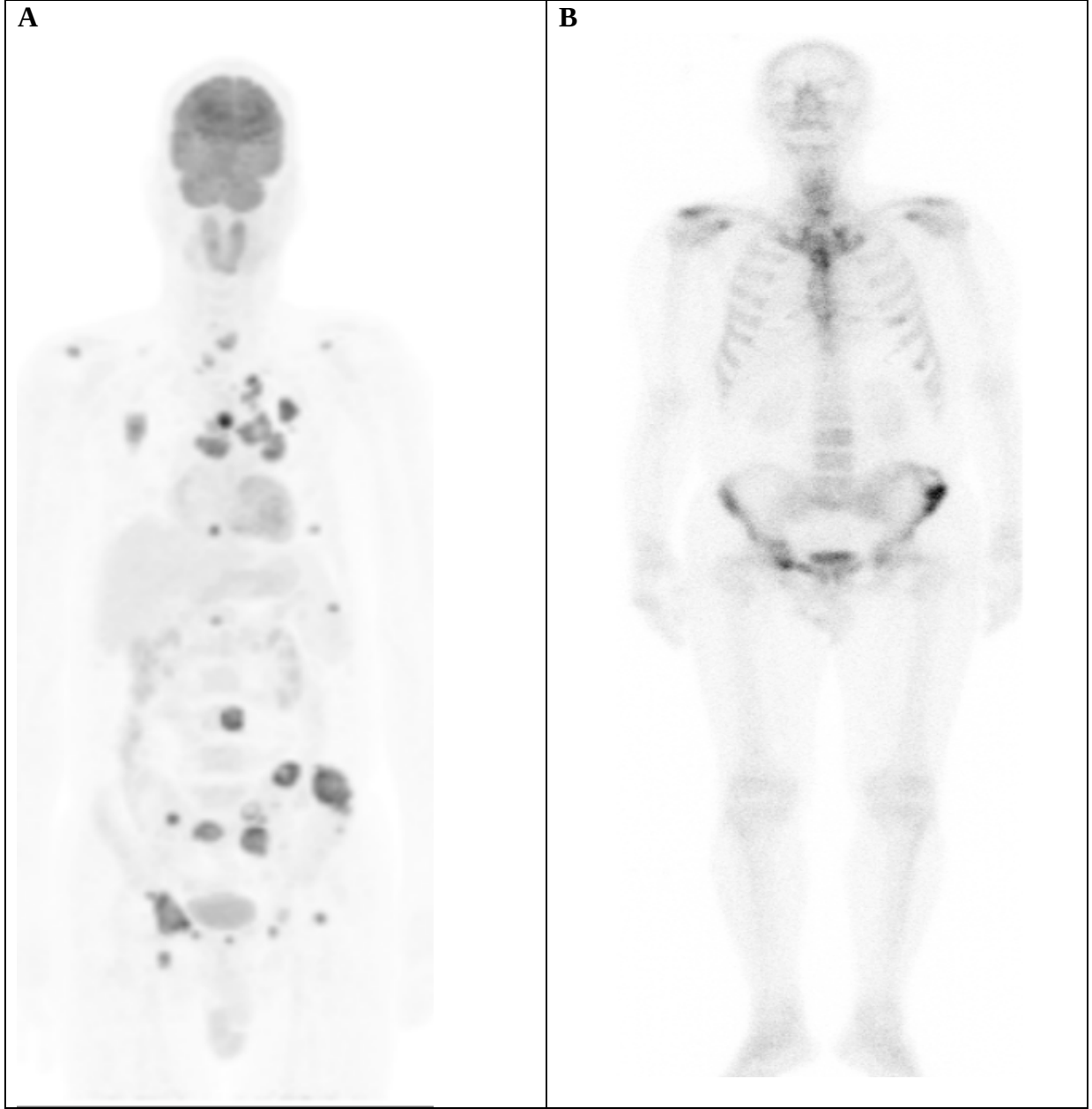
Şekil 16. Meme kanserli kemik metastazı mevcut 50 yaşında bayan hastada L1 vertebra korpusunda sklerotik tipte metastatik kemik lezyonu: A-Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, B-Pozitron emisyon tomografi görüntüsü, C-Füzyon görüntüsü.



Şekil 17. Meme kanserli 47 yaşındaki bayan hastada T12 vertebra korpusunda saptanan mikst tipte metastatik kemik lezyonu: A-Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, B-Pozitron emisyon tomografi görüntüsü, C-Füzyon görüntüsü.



Şekil 18. Yumuşak doku sarkomu mevcut kemik metastazlı 53 yaşında erkek hastada L1 vertebrada osteoblastik tipteki kemik metastazı: A-Tüm vücut kemik sintigrafisi görüntüsü, B-Bilgisayarlı tomografi görüntüsü, C-Pozitron emisyon tomografi görüntüsü, D-Füzyon görüntüsü.



Şekil 20. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastada mevcut çok sayıda osteolitik tipteki metastatik sahip hastada: A-Tüm vücut kemik sintigrafisi, B-2 boyutlu PET görüntüsü.

TARTIŞMA

Birçok kanserli olguda kemik metastazları, semptom vermeksizin rutin izlemler sonucu veya tümör belirteçlerinin artması sonucunda yapılan görüntüleme tetkikleri ile rastgele saptanmaktadır. İleri evredeki kanserler kemiğe metastaz yaparak ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi komplikasyonlara yola açarak semptom verebilirler (36,65,66). Bu nedenle kemik metastazlarının direkt grafi, BT, MR, kemik sintigrafisi, SPECT/BT, PET/BT gibi fonksiyonel ve morfolojik görüntüleme yöntemleri ile erken değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bununla beraber kemik metastazı saptanamayan yeni tanı konmuş hastalarda lokalize radyoterapi ve radikal kemoterapi yaklaşımları ile tedavi önemli basamağı oluşturmaktadır. Kemik metastazları saptanan hastalarda ise kemik metastazlarının % 70 'ini meme ve prostat kanseri oluştururken, yaklaşık %15–30'unu akciğer, kolon, mide, mesane, uterus, rektum, tiroid, ve böbrek kanserleri oluşturur (67,68)

Direkt grafi ile kortikal ve trabeküler kemikteki litik, sklerotik, ve mikst tipte metastatik lezyonlar gösterilebilmekle beraber kemik doku yoğunluğunun %30 -%75 oranında azalması ile bu lezyonlar direkt grafide saptanabilmektedir. Bu nedenle direkt grafi ile hastanın izlemi yapıldığında hastanın tanısı aylarca gecikmektedir (69,70). Diğer bir morfolojik görüntüleme olan BT ise detaylı anatomik görüntüleme vererek kortikal ve trabeküler kemik yapıdaki değişiklikleri gösterir. Kemik iliğini göstermedeki duyarlılığı düşük iken, kortikal kemik metastazlarında duyarlılığı %71-100 olarak bildirilmiştir (70,71). Kortikal yapıdaki değişimleri göstermesine rağmen bunların malign veya benign olduklarını değerlendirmek mümkün değildir. Aynı zamanda kortikal bozulma olan kemikte osteoporotik ve şiddetli dejeneratif değişiklik mevcut ise bu görüntüleri yorumlamak güçleşmektedir (72).

Rutin olarak kemik metastazı taramasında kullanılmamakla beraber kemik sintigrafisinde şüpheli metastaz olarak tanımlanan alanların veya metastatik kemikte meydana gelen kırık veya spinal kord basısı gibi komplikasyonların tanımlanmasında bize fayda sağlamaktadır. Kortikal kemik yıkılımı başlamadan önce kemik iliğindeki reaktif tutulumların tanımlanmasında ve kemik sintigrafisinde gözden kaçan bölgelerin tanımlanmasında MR görüntüleme önem kazanmıştır. Tc-99m MDP kemik sintigrafisi, maligniteli olgularda kemik metastazlarını saptamak için günümüzde kullanılan en yaygın ve ucuz yöntem olmasına rağmen kemik metastazlarını saptamada duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşüktür (73). Direkt grafinin tersine kemik yoğunluğundaki %5-10 azalmalarda dahi lezyonları saptayabilmemize olanak sağlayarak metastatik lezyonları direkt grafiye göre 2- 18 ay önce gösterebilmektedir (66,74). Tc-99m MDP 'nin mekanizması olarak malign kemik dokuda kan akımı ve osteoblastik aktivite artışına dayalı olarak görüntüleme yapılması nedeniyle osteoblastik metastazlarla seyreden prostat, meme kanseri gibi malignitelerin takibinde önemli yer oluşturmaktadır. Bununla beraber litik metastazlarla seyreden veya osteoblastik reaksiyonların çok az olduğu şiddetli litik metazlarla seyreden tümör gruplarında duyarlılığı düşüktür (75). SPECT görüntüleme tekniği ile tomografik görüntüleme alınmak suretiyle şüpheli metastazlar değerlendirilmekle beraber, BT ve MR gibi tomografiye dayalı görüntüleme yöntemleri ile alınan görüntülerin karşılaştırılmasına imkan sağlamaktadır. Vertebral kolondaki tutulumların planar görüntülere ek olarak SPECT görüntüleme ile değerlendirilmesi ile % 20-50 oranında ek lezyon saptanabilmiştir (76). Bizim çalışmamızda kemik sintigrafi değerlendirilmesinde şüpheli tanımlanan artmış aktivite tutulumları için görüntüleme süresini tolere edebilecek tüm hastalara SPECT görüntüleme uyguladık. Böylece tüm vücut görüntülemeye artmış aktivite tutulumlarının doğru lokalizasyonu sağlandığı gibi muhtemel osteodejeneratif tutulumlarda saptanmış oldu.

Tümör hücrelerinin glikoz kullanması temeline dayalı olarak kemik metastazını belirlemenin yanında F-18 FDG PET, tümör boyutu, tümör büyümesi, tümör yaygınlığını bize gösterebilmektedir (77). Bununla beraber birçok çalışmada kemik lezyonlarını değerlendirmede F-18 FDG PET duyarlılığının birbirinden farklı olarak saptanması kafa karıştırıcıdır (78-82). F-18 FDG PET, yüksek uzaysal çözünürlük açısından ve ek bir çekime ihtiyaç duymaksızın tomografik görüntü alınabilmesi nedeniyle Tc-99m MDP kemik sintigrafisine göre üstündür. İskelet sisteminde metastatik lezyonları göstermede bu iki metabolik görüntüleme tekniğinde; kemik sintigrafisinde osteoblastik yanıt değerlendirilirken, F-18 FDG PET görüntülemeye ise FDG uptake'i ile beraber tümör içi glikolizis değerlendirilmektedir (83,84). Bundan dolayı PET görüntüleme ile kemik iliğinde sınırlı olan kanser hücreleri ile bile F-

18 FDG PET ile görüntülenebilmektedir (79). Kesin olarak belli olmamakla birlikte, osteoblastik metastazların F-18 FDG PET görüntülemesinde düşük metabolik aktivite göstermesi ya da patolojik aktivite göstermemesinin nedeninin, osteoblastik metastazlarda canlı tümör dokusunun az olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (85,86). Kemik sintigrafisi ile tanımlanan lezyonların bir kısmı, özellikle osteoblastik metastazlar PET görüntülemesinde gözden kaçmaktadır (87,88,89). Bu nedenle PET görüntüleme ile saptanamayan osteoblastik veya osteoblastik\osteolitik (mikst) lezyonlar radyolojik olarak korele edilmelidir (82). Buna karşın pür osteolitik lezyonlarda da kemik sintigrafisinde tutulum olmayabilir (84,90). Şiddetli osteolitik lezyonlarda metastazlı kemik dokudaki artmış tüketim nedeni ile göreceli olarak hipoksi ve yetersiz kan akımına bağlı olarak kemik sintigrafisinde tutulumda azalma, PET görüntülerinde ise hipoksik ortam nedeni ile artmış glikolitik aktivite nedeni ile F-18 FDG tutulumunda artış olabileceği düşünülmektedir (91,92).

Meme kanserli hastalarda, osteolitik lezyonların çoğunluğu oluşturması nedeniyle osteoblastik lezyon oluşturan malignitelere göre artmış F-18 FDG afinitesi nedeni ile bağlantılı olarak duyarlılık yüksek olarak bildirilmiştir (93). Bununla beraber farklı tümör tiplerinin farklı histolojileri nedeniyle F-18 FDG PET 'de kemik metastazlarının saptanması da farklılık göstermektedir. Örnek olarak; osteoblastik metastatik kemik lezyonları ile seyreden prostat kanserinin duyarlılık akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında daha düşük olarak bildirilmiştir (91,94).

Cook ve ark. (92) tarafından yapılan tedavi edilmiş 23 metastatik meme kanserli hastada yaptıkları çalışmada, sklerotik metastatik kemik lezyonların bir kısmı F-18 FDG PET tarafından saptanamamış, diğer bir kısmında ise mikst ya da metastatik litik kemik lezyonlarına göre SUVmax değeri düşük olarak saptanmıştır. Sklerotik kemik lezyonlarının yalnızca % 40'ı saptanabilirken, litik kemik metastazlarının ise %81'inde F-18 FDG uptake'i gösterilmiştir. Yapılan birkaç çalışmada kemik sintigrafisi ve F-18 FDG PET, meme kanserli hastalardan oluşan gruplar 2 görüntüleme yöntemi ile karşılaştırılmış (79,80,95). F-18 FDG PET'in metastatik lezyonlarda özgülüğünün kemik sintigrafisine göre yüksek olması nedeniyle doğruluğu yüksek olarak saptanmış. F-18 FDG PET, litik metastatik lezyonlarda duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, osteoblastik metastatik lezyonlarda kemik sintigrafisine kıyasla duyarlılığı daha düşük olarak bulunmuştur. Ösafagus, tiroid, nazofarinks, akciğer kanserli hasta gruplarında yapılan farklı çalışmalarda, F-18 FDG/PET 'in lezyonları saptamada kemik sintigrafisine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (96,99).

Kemik metastazlarında F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde F-18 FDG uptake'i tutulumu değişiklik gösterebilir (93,99). Hastaya uygulanan tedavi protokolleri sonrası

lezyonların BT’de litik olarak görünen lezyonlar, sklerotik değişiklik gösterebilmektedir. Böylece metabolik olarak aktif olmayan sklerotik veya litik lezyonlarda F-18 FDG uptake’i olmayabilir. Buna bağlı olarak tedavi edilmemiş kemik metastazlı prostat kanserli hasta grubunda F-18 FDG PET duyarlılığı % 18 iken, tedavi edilmemiş hasta grubunda ise duyarlılık % 65 olarak bildirilmiştir (101).

Hur ve ark. (102) tarafından yapılan tek kemik metastazına sahip 76 hastada F-18 FDG PET ve kemik sintigrafisi görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmada osteolitik metastazlarda SUVmax ortalama değeri 4,3 iken, osteoblastik metastazlarda SUVmax ortalama değeri 2,4 hesaplanmasına rağmen istatistiksel olarak ilişki göstermemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise (92) osteoblastik metastazlardaki (ortalama SUVmax: 0,95) F-18 FDG uptake’i osteolitik metastazlara (ortalama SUVmax: 6,77) göre önemli derecede düşük bulunmuştur. Kemik metastazlı hastalar üzerinde yapılan başka bir tez çalışmasında da osteolitik metastazlarda ortalama SUVmax değeri 7,73 iken saf osteoblastik metastazlarda ise ortalama SUVmax değerini 3,1 olarak osteolitik metastazlardakine oranla belirgin olarak düşük izlenmiştir (103). Bizim yaptığımız çalışmada da osteolitik metastazlarda ortalama SUVmax değeri 7,73 iken, osteoblastik metastazlarda ise ortalama SUVmax değerini 6,84 olarak hesaplamamıza rağmen istatistiksel olarak bir anlam bulamadık. Abe ve ark. tarafından yapılan (95) meme kanserli kemik metastazlı hastalarda F-18 FDG-PET ve kemik sintigrafi görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmada, osteolitik metastazları saptamada F-18 FDG-PET, kemik sintigrafisine göre üstün bulunurken (%92-%73) osteoblastik lezyonları saptamada ise kemik sintigrafisi üstün bulunmuştur (%95-%74).

Solid tümörlü osteolitik, osteoblastik ve mikst tip kemik metastazlı hastalarda kemik sintigrafisi ile PET/BT’nin farklı metastaz tiplerinde tutulum paternlerini, farklılıklarını ve birbirlerine üstünlüklerini görsel ve kantitatif olarak değerlendirmeye amaçladığımız çalışmamızda, kantitatif değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemedik. Bunun nedenleri arasında birçok çalışmada da (80,92,104-109) sıkıntıya yaratan nedenlerden olan tüm kemik metastazlarının biyopsi ile kanıtlanamamış olması, çalışmamızdaki hasta grubumuzun birbirinden farklı birçok tümör çeşidini kapsamasından ve çalışmamızın retrospektif çalışma olması nedeniyle çalışmadaki hastalara kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler öncesi görüntüleme imkanı bulamadığımızdan dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın benzer tip veya aynı tür maligniteye sahip yeterli sayıdaki hasta grubunda yapılması durumunda anlamlı sonuçların alınacağına inanmaktayız.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp anabilim Dalı'nda yapılan; solid tümörlü kemik metastazı mevcut malignite hastalarında osteolitik, osteoblastik ve mikst tip kemik metastazlarında kemik sintigrafisi ve PET/BT görüntülerinde, görüntüleme yöntemleri arasında metastaz tiplerini saptamadaki avantajlarını ve dezavantajlarını saptamaya amaçladığımız çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

- 1) Bir hastada farklı karakterde kemik lezyonlarının beraber olabileceğinden dolayı kemik sintigrafisi ve PET/BT görüntüleme yöntemlerinin tek başlarına kullanıldıklarında yetersiz kaldığı durumlarda iki görüntüleme yönteminin beraber kullanılması gerektiğine inanmaktayız.
- 2) Saf osteoblastik metastatik kemik lezyonlarında yalnızca PET/BT ile değerlendirirken olası düşük SUVmax sonuçları nedeniyle yalancı negatif değerlendirmeye karşı dikkatli olunması gerektiğine inanmaktayız.
- 3) Saf osteolitik metastatik kemik lezyonlarında yalnızca Tc-99m MDP kemik sintigrafisi ile değerlendirmenin yanıltıcı sonuçlara neden olacağına inanmaktayız.
- 4) Kemik sintigrafisi ve PET/BT görüntüleme ile değerlendirmelerde şüpheye düşüldüğü durumlarda mevcut bulguların MRG gibi radyolojik yöntemler ile desteklenmesi gerektiğinin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

ÖZET

Malign hastalıkların tanı ve evrelemesinde pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi'nin kullanılmaya başlanmasıyla beraber kemik metastazlarının tespitinde önemli bir yer teşkil etmiştir. Biz çalışmamızda osteolitik, osteoblastik ve mikst tip metastatik kemik lezyonlarında kemik sintigrafisi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülerini görsel ve kantitatif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Kasım 2009 ile Mayıs 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda iki görüntüleme arası yakın tarih olan (en fazla 1 ay) Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi ve Tc-99m Metilen difosfanat ile tüm vücut kemik sintigrafisi yapılmış olan kemik metastazı mevcut toplam 33 hasta ve 145 lezyon bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların %42.4'ünde akciğer kanseri görülürken, %30.3'ünde meme kanseri, %6.1'inde prostat kanseri ve 1'er olguda endometrium, pankreas kanseri, malign melanom, paratiroid, renal hücreli kanser, %1.4'ünde yumuşak doku sarkomu ve oral kavite kanseri görülmüştür. Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntülerinin değerlendirilmesinde maksimum standart uptake değeri, kemik sintigrafisi görüntülerinin değerlendirilmesinde ise kemik sintigrafisi görüntülerinden hesapladığımız kemik ilgi alanı maksimum değerini kullandık

Osteolitik, osteoblastik ve mikst tip kemik metastazlarının görsel olarak değerlendirdiğimizde osteolitik lezyonlarda, osteoblastik lezyonlara göre artmış maksimum standart uptake değerleri saptarken, osteolitik lezyonlarda osteoblastik lezyonlara göre daha düşük kemik maksimum ilgi alanı değerleri saptadık. Kantitatif olarak yaptığımız değerlendirmede ise farklı metastatik kemik lezyonlarında ve kemik ilgi alanı maksimum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edemedik.

Sonuç olarak, farklı tip metastatik lezyonların değerlendirilmesinde kemik sintigrafisi ve Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi görüntüleme yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edememekle birlikte iki görüntüleme yönteminin beraber kullanılmasının, gerektiği taktirde radyolojik yöntemler ile bulguların desteklenmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi, Teknesyum-99m Metilen Difosfanat, Kemik metastazı.

PATIENTS WITH BONE METASTASES MALIGNANCIES BONE SCINTIGRAPHY AND PET-CT IN COMPARISON WITH QUANTITATIVE AND VISUAL

SUMMARY

Diagnosis and staging of malignant diseases of positron emission tomography/computerized tomography with the introduction of frequent detection of bone metastases has constituted an important place. We osteolitik study, osteoblastic and mixed-type metastatic bone lesions, bone scan and Positron Emission Tomography/Computerized Tomography images to evaluate visually and quantitatively.

Between November 2009 and May 2011 dates Trakya University Faculty of Medicine, Department of Nuclear Medicine, the recent history between the two imaging (up to 1 month) Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computerized Tomography imaging and Tc-99m Methylene Diphosphonate whole-body bone scintigraphy with bone metastases who were the current total of 33 patients and 145 lesions were included in this study. 42.4% of the patients-thirds of lung cancer, while 30.3% third of breast cancer, in 6.1% of cases of prostate cancer, and 1 each in endometrial, pancreatic cancer, malignant melanoma, parathyroid, renal cell cancer, 1.4% and the oral soft tissue sarcoma cavity cancer was observed. Positron Emission Tomography/Computerized Tomography images evaluation maximum standardized uptake value, we calculate the images of bone scintigraphy in the evaluation of bone scan images we used the value of maximum bone region of interest.

Osteolytic, osteoblastic, and mixed type of bone metastazlarınıı visually evaluated the osteolytic lesions, osteoblastic lesions maximum standardized uptake values increased by determining, according to osteolytic lesions, osteoblastic lesions, we found a lower bone regio

of interest values. If we do as a quantitative evaluation of metastatic bone lesions, maximum standardized uptake value and different values of the bone between of maximum bone region of interest not been able to obtain statistically significant results.

As a result, different types of bone scintigraphy in the evaluation of metastatic lesions and Positron Emission Tomography/Computerized Tomography imaging method, we can not achieve statistically significant results with the use of two imaging methods if necessary, supporting findings with radiological methods we think would be appropriate.

Key Words: Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computerized Tomography, Tc99m-Methylene Diphosphonate, Bone metastases.

KAYNAKLAR

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt 2):6243-9.
2. Sartorius DJ. Muskuloskeletal imaging the requisites. 1st ed. St.Louis: Mosby; 1996. p.274-96.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999;49(1):33-64.
4. Durr HR, Muller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Orthop Relat Res 2002;396:191-6.
5. Rankin S. Radiology. In: Rubens R D, F.I. (Eds). Bone Metastases Diagnoses and Treatment. London: Springer-Verlag Limited; 1991. p.63-82.
6. Ann M. Berger JLS, Jamie H. Von Roenn. Principles and practice of palliative care and supportive oncology. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.7-8.
7. Otsuka N, Fukunaga M, Furukawa Y, Tanaka H. The usefulness of early whole body bone scintigraphy in the detection of bone metastasis from prostatic cancer. Kaku Igaku 1994;31(6):541-50.
8. Koyama M, Kuroda Y, Sano A, Nishizawa S, Murakami M, Miyamoto S ve diğ erleri. MR imaging of bone metastasis. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 1992;52(11):1550-8.
9. Hsu WK, Virk MS, Feeley BT, Stout DB, Chatziioannou AF, Lieberman JR. Characterization of osteolytic, osteoblastic, and mixed lesions in a prostate cancer mouse model using 18F-FDG and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 2008;49(3):414-21.
10. Tekelioğlu M. Genel Tıp Histolojisi. İstanbul: Beta Basın Yayın Dağıtım, 1989:138-46.
11. Ovalle William K, Nahirney Patrick C (Çeviri: Müftüoğlu ve ark.). Netter Temel Histoloji'de. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi; 2009. s.140-47.

12. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol, 2008;(3 Suppl 3):131-9.
13. Forriol F, Denaro L, Longo UG, Taira H, Maffulli N, Denaro V. Bone lengthening osteogenesis, a combination of intramembranous and endochondral ossification: an experimental study in sheep. Strategies Trauma Limb Reconstr 2010;5(2):71-8.
14. Simsa S, Ornan EM. Endochondral ossification process of the turkey (*Meleagris gallopavo*) during embryonic and juvenile development. Poult Sci 2007;86(3):565-71.
15. Papadakis SA, Segkos D, Katsiva V, Panagiota P, Balanika A, Stavrianos V et al. Intramedullary bone formation after intramedullary nailing. J Orthop Trauma 2009;23(4):288-93.
16. Parfitt AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometric data In Recker Red. Boca Raton: CRC Press; 1983. p.143-23.
17. D. Lajeunes, J.-P. Pelletier, J. Martel –Pelletier. Osteoporosis and osteoarthritis: bone is the common battleground. Medicographia 2010;32:391-398.
18. Weinhold PS, Gilbert JA, Woodard JC. The significance of transient changes in trabecular bone remodeling activation. Bone 1994;15(5):577-84.
19. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. J Bone Miner Res 2004;19(10):1628-33.
20. Crockett JC, Rogers MJ, Coxon FP, Hocking LJ, Helfrich MH. Bone remodelling at a glance. J Cell Sci 2011;124(Pt 7):991-8.
21. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. Endocr Rev 1986;7(4):79-83.
22. Mundy GR. Bone Remodelling and Its Disorders. Vol. 2, London: Martin Dunitz; 1999. p.23-5.
23. Mundy GR. Inflammatory mediators and the destruction of bone. J Periodontal Res 1991;26(3 Pt 2):213-217.
24. Demers LM. Bone markers in the management of patients with skeletal metastases. Cancer 2003;97(3 Suppl):874-9.
25. Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2000;10(2):159-78.
26. Coxon J.P, Oades G.M, Colston K.W, Kirby R.S. Advances in the use of bisphosphonates in the prostate cancer setting. Prostate Cancer Prostatic Dis 2004;7(2):99-104.
27. Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise TA. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases. J Musculoskelet Neuronal Interact 2004;4(3):308-18.

28. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):549-83.
29. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1546-56.
30. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2912-8.
31. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003;9(6):685-93.
32. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003;32(1):1-7.
33. Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: where are we now? *Semin Nucl Med* 1995;25(2):76-91.
34. Gold RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. *Radiol Clin North Am* 1990;28(2):471-83.
35. Rydberg J, Liang Y, Teague SD. Fundamentals of multichannel CT. *Radiol Clin North Am* 2003;41(3):465-74.
36. Body JJ. Metastatic bone disease: clinical and therapeutic aspects. *Bone* 1992;13 Suppl 1:57-62.
37. Oyar, O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. İstanbul: Nobel Kitapevleri, 1998:151-10.
38. Mizowaki T, Araki N, Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, Hiraoka M. The use of a permanent magnetic resonance imaging system for radiotherapy treatment planning of bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(2):605-11.
39. Takenaka D, Ohno Y, Matsumoto K, Aoyama N, Onishi Y, Koyama H et al. Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: comparison of whole-body diffusion-weighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDG-PET/CT, and bone scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):298-308.
40. Görpe A, Cantez S, Pratik Nükleer Tıp. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1992:221-42.
41. Porter A BR, Ben-Josef E. Palliation of metastases: Bone and spinal cord. In: Gunderson & Teper (eds). *Clinical Radiation Oncology* (2th ed). Churchill Livingstone; 2000. p.299-13.
42. Demir, M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları. İstanbul: Bayrak Ofset Matbaacılık, 2008:95-97.
43. Brown ML, O'Connor MK, Hung JC, Hayostek RJ. Technical aspects of bone scintigraphy. *Radiol Clin North Am* 1993;31(4):721-30.

44. Collier BD Jr, Fogelman I, Brown ML. Bone scintigraphy: Part 2. Orthopedic bone scanning. *J Nucl Med* 1993;34(12):2241-6.
45. Cantuaria G, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, Angioli R et al. GLUT-1 expression in ovarian carcinoma: association with survival and response to chemotherapy. *Cancer* 2001;92(5):1144-50.
46. Salminen A, Kaarniranta K. Glycolysis links p53 function with NF-kappaB signaling: impact on cancer and aging process. *J Cell Physiol* 2010;224(1):1-6.
47. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCready VR, Bourguignon M, Maziere B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 1998;25(4):317-22.
48. Eugene C. Lin, Abass Alavi (Çeviri: T. Başoğlu, A. Mavi). PET ve PET/BT klinik klavuzu. İstanbul: Habitat yayıncılık;2011:24-25.
49. Hamada K, Tomita Y, Qiu Y, Zhang B, Ueda T, Myoui A et al. 18F-FDG-PET of musculoskeletal tumors: a correlation with the expression of glucose transporter 1 and hexokinase II. *Ann Nucl Med* 2008;22(8):699-5.
50. Sönmezoğlu K. Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni. 2001;1(1):1-8.
51. P. Zanzonico, S. Helle. Physics, Instrumentation, and Radiation Protection In: H.-J. Biersack, L.M. Freeman (Eds.). *Clinical Nuclear Medicine*. Berlin Heidelberg: Springer; 1997. p.16–7
52. Brady F, Luthra SK, Brown GD, Osman S, Aboagye E, Saleem A, et al. Radiolabelled tracers and anticancer drugs for assessment of therapeutic efficacy using PET. *Curr Pharm Des* 2001;7(18):1863-92.
53. Schlyer DJ. PET tracers and radiochemistry. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33(2):146-54.
54. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25(7):774-87.
55. Kapoor V, McCook MB, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24(2):523-43.
56. Conti M. Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(6):1171.
57. Blokland JA, Trindav P, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography: a technical introduction for clinicians. *Eur J Radiol* 2002;44(1):70-5.
58. Taira AV, Herfkens RJ, Gambhir SS, Quon A. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology* 2007;243(1):204-11.
59. Wiyaporn K, Tocharoenchai C, Pusuwan P, Ekjeen T, Leungwutiwong S, Thanyarak S. Factors affecting standardized uptake value (SUV) of positron emission tomography (PET) imaging with 18F-FDG. *J Med Assoc Thai* 2010;93(1):108-14.

60. Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2320–33.
61. Sahin M, Basoglu T, Bernay I, Yapici O, Canbaz F, Yalin T. Evaluation of metastatic bone disease with pentavalent ⁹⁹Tc(m)-dimercaptosuccinic acid: a comparison with whole-body scanning and 4/24 hour quantitation of vertebral lesions. *Nucl Med Commun* 2000;21(3):251-8.
62. Sarikaya A, Sen S, Hacimahmutoglu S, Pekindil G. ⁹⁹mTc(V)-DMSA scintigraphy in monitoring the response of bone disease to vitamin D3 therapy in renal osteodystrophy. *Ann Nucl Med* 2002;16(1):19-23.
63. Barysheva EV, Selivanov SP, Riannel JE, Isaeva SN, Usynin EA, Velichko SA et al. Relationship of uptake of ⁹⁹mTc-MIBI in bone metastases to efficiency of strontium-89 therapy in prostate cancer patients. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 1999;2(2):63-68.
64. Tsai SH, Chen CY, Ku CH, Janckila AJ, Yam LT, Yu JC et al. The semiquantitative bone scintigraphy index correlates with serum tartrate-resistant acid phosphatase activity in breast cancer patients with bone metastasis. *Mayo Clin Proc* 2007;82(8):917-26.
65. Brown JE, Neville-Webbe H, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(2):207-24.
66. Blake GM, Park-Holohan SJ, Fogelman I. Quantitative studies of bone in postmenopausal women using (18)F-fluoride and (99m)Tc-methylene diphosphonate. *J Nucl Med* 2002;43(3):338-45.
67. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55(1):61-66.
68. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 6):11-16.
69. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001;45(1):53-64.
70. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942-53.
71. Min JW, Um SW, Yim JJ, Yoo CG, Han SK, Shim YS et al. The role of whole-body FDG PET/CT, Tc ⁹⁹m MDP bone scintigraphy, and serum alkaline phosphatase in detecting bone metastasis in patients with newly diagnosed lung cancer. *J Korean Med Sci* 2009;24(2):275-80.
72. Muindi J, Coombes RC, Golding S, Powles TJ, Khan O, Husband J. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. *Br J Radio* 1983;56(664):233-6.
73. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, von Imhoff E, Fellner FA. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14(1):99-5.

74. Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997;27(2):142-51.
75. Ben-Haim S, Israel O. Breast cancer: role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39(6):408-15.
76. Gates GF. SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med* 1998;28(1):78-94.
77. Chen YW, Huang MY, Hsieh JS, Hou MF, Chou SH, Lin CL. Discordant findings of skeletal metastasis between tc 99M MDP bone scans and F18 FDG PET/CT imaging for advanced breast and lung cancers--two case reports and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23(12):639-46.
78. Lonneux M, Borbath II, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. *Clin Positron Imaging* 2000;3(2):45-9.
79. 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(8):875-9.
80. 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(6):325-8.
81. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39(3):431-5.
82. Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gasser J, Kumnig G, Igerc I, Mikosch P et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging. *Invest Radiol* 2003;38(5):250-6.
83. Fogelman I. Skeletal uptake of diphosphonate: a review. *Eur J Nucl Med* 1980;5(6):473-6.
84. Cook GJ, Fogelman I. The role of nuclear medicine in monitoring treatment in skeletal malignancy. *Semin Nucl Med* 2001;31(3):206-11.
85. Peterson JJ, Kransdorf MJ, O'Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission tomography. *Clin Orthop Relat Res* 2003 (415 Suppl):120-8.
86. Nakamoto Y, Osman M, Wahl RL. Prevalence and patterns of bone metastases detected with positron emission tomography using F-18 FDG. *Clin Nucl Med* 2003;28(4):302-7.
87. Cheran SK, Herndon JE, Patz EF Jr. 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(3):317-25.

88. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, Saginoya T, Yamazaki T, Ido T et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003;44(5):690-9.
89. Cook GJ, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999;29(1):69-79.
90. Loeffler RK, DiSimone RN, Howland WJ. Limitations of bone scanning in clinical oncology. *JAMA* 1975;234(12):1228-32.
91. Israel O, Goldberg A, Nachtigal A, Militianu D, Bar-Shalom R, Keidar Z et al. FDG-PET and CT patterns of bone metastases and their relationship to previously administered anti-cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(11):1280-4.
92. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3375-9.
93. Huyge V, Garcia C, Vanderstappen A, Alexiou J, Gil T, Flamen P. Progressive osteoblastic bone metastases in breast cancer negative on FDG-PET. *Clin Nucl Med* 2009;34(7):417-20.
94. 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(12):1714.
95. Abe K, Sasaki M, Kuwabara Y, Koga H, Baba S, Hayashi K et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HMDP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Ann Nucl Med* 2005;19(7):573-9.
96. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1244-7.
97. Song JW, Oh YM, Shim TS, Kim WS, Ryu JS, Choi CM. Efficacy comparison between (18)F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65(3):333-8.
98. Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Kang CJ, Ng SH et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *J Clin Oncol* 2006;24(4):599-4.
99. 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(6):399-8.
100. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, Nunez R, Macapinlac H, Siedlecki K et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 2002;59(6):913-8.

- 101.Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. Radiology 1996;199(3):751-6.
- 102.Hur J, Yoon CS, Ryu YH, Yun MJ, Suh JS. Accuracy of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for diagnosis of single bone metastasis: comparison with bone scintigraphy. J Comput Assist Tomogr 2007;31(5):812-9.
- 103.Şahin E. Metastatik Kemik Lezyonlarında Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi ile FDG-PET Tümör Tarama Görüntülerinin Karşılaştırılması (tez). Gaziantep: Gaziantep Üniversitesi; 2007.
- 104.Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Ushijima Y, Nishimura T. FDG-PET in a case of multiple bone metastases of gastric cancer. Ann Nucl Med 2005;19(1):51-54.
- 105.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(6):889-895.
- 106.Kim MR, Roh JL, Kim JS, Choi SH, Nam SY, Kim SY. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy for detecting bone metastases in patients with malignancies of the upper aerodigestive tract. Oral Oncol 2008;44(2):148-52.
- 107.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(4):267-71.
- 108.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(1):26-31.
- 109.De Giorgi U, Mego M, Rohren EM, Liu P, Handy BC, Reuben JM et al. 18F-FDG PET/CT findings and circulating tumor cell counts in the monitoring of systemic therapies for bone metastases from breast cancer. J Nucl Med 2010;51(8):1213-18.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUBADK 2011/32				
	PROTOKOL ADI	Maligniteli Olgularda Kemik Metastazlarının Kemik Sintigrafisi ve PET/BT ile Kantitatif ve Görsel Olarak Karşılaştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜN VAN I / ADI	Prof. Dr. Ali SARIKAYA				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Ulusal		☐ Çok Merkez ☐ Uluslararası		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08/ 04	Tarih: 06.04.2011				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Ali SARIKAYA'nın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gürkan GÜRAY'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyostatistik	T.Ü.T.F. Biyostatistik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	İzinli
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Araştırma ile ilişkili
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan