

# KEMİK METASTAZLARININ TESPİTİNDE HANGİ GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMİNİ SEÇELİM? KEMİK SİNTİGRAFİSİ, BT, 18F-FDG PET/BT VEYA MR?

## Which Imaging Method to Choose for Detection of Bone Metastases? Bone Scintigraphy, CT, 18F-FDG PET/CT or MR?

Zekiye Hasbek<sup>1</sup>, İsmail Şalk<sup>2</sup>, Birsen Yücel<sup>3</sup>, Nalan Akgül Babacan<sup>4</sup>

### ÖZET

Kemik metastazları kanserin sık görülen bir komplikasyonudur. Kemik metastazları klinik olarak önemlidir, çünkü ilişkili semptomlar, patolojik fraktür gibi komplikasyonlar evreleme, tedavi ve prognoz için önemlidir. Bu yüzden, kemik metastazının deteksiyonu tedavi planının önemli bir parçasıdır. Dört asıl modalite klinik olarak kullanılır: radyografi, BT görüntüleme, nükleer görüntüleme (Teknesyum-99m ile işaretli kemik sintigrafisi ve 18F-FDG PET/CT) ve manyetik rezonans görüntülemidir. Biz bu derlemede, kemik metastazlarının deteksiyonu için bu görüntüleme tekniklerini ve önerilen görüntüleme stratejilerini tartıştık.

**Anahtar kelimeler:** *Metastaz, Kemik, Sintigrafi, Pozitron emisyon tomografi, Bilgisayarlı tomografi*

### ABSTRACT

Bone metastases are a common complication of cancer. Skeletal metastases are clinically significant because of associated symptoms, complications such as pathological fracture significance for staging, treatment and prognosis. Detection of bone metastases is, thus, an important part of treatment planning. Four main modalities are available clinically: radiography, CT scan, nuclear imaging (Technetium-99m labeled diphosphonates and 18F-FDG PET/CT) and magnetic resonance imaging. In this review, we discuss these imaging technics and recommend imaging strategies for the detection of bone metastases.

**Key words:** *Metastasis, Bone, Scintigraphy, Positron emission tomography, Magnetic resonance imaging, Computed tomography,*

<sup>1</sup>Cumhuriyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp  
Anabilim Dalı  
Sivas

<sup>2</sup>Cumhuriyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Radyoloji  
Anabilim Dalı  
Sivas

<sup>3</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi  
Anabilim Dalı  
Sivas

<sup>4</sup>Cumhuriyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı  
Sivas

Zekiye Hasbek, Yrd. Doç. Dr.  
İsmail Şalk, Yrd. Doç. Dr.  
Birsen Yücel, Yrd. Doç. Dr.  
Nalan Akgül Babacan, Yrd. Doç. Dr.

#### İletişim:

Zekiye Hasbek  
Cumhuriyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Nükleer  
Tıp Anabilim Dalı  
Sivas  
Tel: 0 533 611 1750  
e-mail:  
hasbekz@yahoo.com

Geliş tarihi/Received:16.09.2012  
Kabul tarihi/Accepted:26.02.2013

## GİRİŞ

Kemik metastazları birçok tümörde önemli bir prognostik faktör iken, erken tespit edilmesi ve optimal tedavisinin yapılması, hastanın sağkalımı ve yaşam kalitesi için önemlidir [1]. Çoğu zaman ağrı ile kendini göstermekle birlikte, ağrısız kemik metastazları da azımsanmayacak ölçüde görülmektedir. Kemik tümörleri, meme ve prostat kanseri kemiğe en sık metastaz yapan tümörlerdir. Ayrıca tiroid, akciğer, böbrek, kolon ve gastrik tümörler de kemik metastazı yapan tümörlerdir [2]. Kemik metastazları çoğunlukla hematogen yayılım gösterir ve kırımızı kemik iliği vaskülaritesinin fazla olması nedeniyle daha çok aksiyel iskelette görülür. Sakrum, pelvis ve femur proksimali diğer sık tutulum alanlarıdır. Omurgada en sık lumbal kemiklerde tutulum izlenirken, torakal ve servikal vertebralar bunu takip eder [3]. Ancak herhan-

gi bir kemikte ve herhangi bir lokalizasyonda da olabilir [4-6]. Kemik metastazları radyolojik ve/veya patolojik görünümüne göre litik (osteoklastik), sklerotik (osteoblastik) veya mikst tiptedir. Litik lezyonlar hızlı büyüme eğiliminde iken, sklerotik lezyonlarda tümörün büyüme hızı daha yavaştır. Omurga metastazlarında litik lezyonlar sklerotik lezyonlardan daha çok görülür [7]. Görülme insidansları muhtelif tümör tiplerinde farklıdır. Litik lezyonlar hemen hemen tüm tümör tiplerinde görülebilir. Meme kanserleri çoğunlukla litik metastaz yaparken %15-20 osteoblastik lezyonlara neden olabilir (Tablo 1,2 ve 3). Böbrek, mesane, akciğer ve tiroid kanserlerinde de litik lezyonlar görülür. Multiple myelom sadece litik metastaz yaparken, prostat kanserleri genellikle osteoblastik tipte metastaz yapar [8].

**Tablo 1.** Sklerotik metastaz yapan tümörler

Sklerotik	
Prostat	Karsinoid
Meme (tedavi sonrası)	Medulloblastoma
Lenfoma	Mesane (nadiren)
Mukoid Adenokarsinom	Testis (nadiren)
Mide	Nöroblastoma (nadiren)
Kolon	

**Tablo 2.** Litik metastaz yapan tümörler

Litik	
Akciğer Karsinomu	Testis
Meme	Kolon
Renal Hücreli Karsinom	Melanoma
Mesane	Dernin Skuamöz Hücreli Karsinomu
Uterus	Adrenal
Over	Nöroblastoma

**Tablo 3.** Çeşitli kanser tiplerinde kemik metastazının karakteri

Primer Tümör	Metastatik Görünüm
Meme Kanseri	Genellikle mikst tip (Litik ve Sklerotik)
Prostat Kanseri	Çoğunlukla sklerotik veya mikst tip/bazen sadece litik
Akciğer Kanseri	Genellikle litik, sıklıkla kortekste ve periferik yerleşimli
Renal Hücreli Karsinom	Daima litik, ekspansil karakterde olabilir
Tiroid Kanseri	Daima litik, ekspansil karakterde olabilir
GİS Kanseri	Kemik lezyonları nadir; olduğu zaman genellikle litik bazen sklerotik
Transizyonel Hücreli Karsinom	Genellikle litik, nadiren sklerotik
Melanoma	Kemik lezyonları nadir; olduğu zaman genellikle litik bazen sklerotik
Yumuşak Doku Sarkomu	Litik
Kemik Sarkomu	Genellikle primer sarkoma benzer

Direk grafi, kemik sintigrafisi (KS), 18F-FDG PET/BT (Flor18-FloroDeoksiGlukoz Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi), BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MR (Manyetik Rezonans) görüntüleme metastaz tayininde en sık kullanılan yöntemlerdir. Kemik metastazının tanısı için bu tetkiklerden hangisinin tercih edileceği ile ilgili literatürde çok sayıda yayın olmakla birlikte optimal görüntüleme tekniğinin hangisi olması gerektiği hakkında bir fikir birliği yoktur. Bir meta-analizde PET ve MR görüntülemenin metastaz tayinindeki kesinliğinin KS ve BT görüntülemeye göre önemli derecede yüksek olduğu raporlanmıştır [9]. Başka bir çalışmada ise difüzyon ağırlıklı tüm vücut MR görüntülemenin KS'ne üstünlüğünden bahsedilirken diğerinde KS'nin diğer görüntüleme tekniklerine üstünlüğü vurgulanmaktadır [6,10]. Ayrıca farklı tümörlerde farklı görüntüleme metodunun üstünlüğünden de bahsedilmektedir. Örneğin pelvis ve omurgayı tutan Multiple Myelom'da MR, meme kanserinde MR veya 18F-FDG PET/BT, melanomda tüm vücut diffüzyon MR önerilirken, akciğer ve tiroid kanserinde 18F-FDG PET/BT, mide kanserinde KS önerilmektedir [11-17].

**Direk Grafi ve Kemik Metastazları:** Öykü ve fizik muayene ile metastazdan şüphelenilen hastada ilk istenecek tetkiklerden biri direk grafidir. Ek bir incelemenin gerekli olup olmadığı hakkında fikir verir. Ancak direkt grafinin sensitivitesi öncelikle lokalizasyona bağlıdır. Örneğin dens kortikal kemikteki metastaz kolayca tespit edilirken, aksiyel iskeletteki metastaz ise, trabeküler kemiğin %50'sinde harabiyet olmadan tespit edilemez [18]. Ayrıca omurga, pelvis ve skapula gibi üç boyutlu anatomisi olan kemiklerin radyografi ile tam olarak değerlendirilmesi de zordur. Radyografinin asıl avantajı metastazı diğer olasılıklardan ayırmaktır. Bununla birlikte kemik metastazından şüphelenen çoğu onkolog öncelikle kemik sintigrafisi ile tüm vücut taramayı tercih eder. Çünkü KS'nin avantajı, yüksek duyarlılığa sahip olması, tüm iskelet sistemini kolay ve hızlı değerlendirme imkanı sağlaması ve diğer görüntüleme tetkiklerine göre ucuz olmasıdır [2]. Eğer sintigrafi negatif ise ek tetkike gerek yoktur. Çünkü metastatik kemik hastalığının

varlığının ve yayılımının belirlenmesinde son derece duyarlıdır. Ancak kemik sintigrafisi pozitif ise sintigrafinin spesifitesinin düşük olması nedeniyle ek görüntüleme yöntemleri yapmak gerekir. Radyografi bu lezyonların teyidinde kullanılabilir. Ancak BT ve MR çok daha detaylı bilgi verir. Bilgisayarlı Tomografi aksiyel kemik metastazları için tercih edilirken, MR kemik iliği veya spinal kord basısının görüntülenmesinde tercih edilir [19].

**Kemik Sintigrafisi ve Kemik Metastazları:** 18F-FDG PET/BT ve 99mTc-MDP ile kemik sintigrafisi fonksiyonel görüntüleme teknikleridir. Kemik sintigrafisi metastatik lezyonları genellikle radyografiden daha erken gösterir. Bir litik lezyonun radyografik olarak gösterilebilmesi için demineralizasyonun % 30-50 olması gerekir. Bununla birlikte kemik sintigrafisinde metastaz ile benign lezyonları ayırmak güçtür. Çoğu kanser hastası yaşlıdır ve sıklıkla dejeneratif ve/veya artritik kemik hastalığı mevcuttur ve bu lezyonlarda yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Ayrıca bazı benign osteolitik lezyonlarda (Eozinofilik Granüloma, Fibröz Displazi, Enkondroma, Dissemine Tüberküloz gibi) malign lezyonlara benzer aktivite tutulumları görülebilir [20]. Bu nedenle KS pozitif olanlarda çoğu zaman radyografik korelasyon yapılır. Son zamanlarda oldukça yaygınlaşan SPECT/BT sayesinde kemik sintigrafisinin sensitivitesi ve spesifitesi artırılmış olup, sintigrafi sonrası ek işlemler büyük oranda azalır [21]. Radyografide yanlış negatif oranı % 50'lerde iken, bu oran kemik sintigrafisinde % 2'lerdedir [2]. Çok hızlı gelişen pür osteolitik metastazlar, kemik turnover yavaş olan lezyonlar ve avasküler lezyonlarda kemik sintigrafisi yanlış negatif olabilir. Bu nedenle yüksek dereceli agresif anaplastik tümörler, retikulum hücreli sarkom, renal hücreli karsinom, tiroid karsinoma, histiositosis, nöroblastoma ve multiple myelom gibi bazı tümörlerde sintigrafi yanlış negatif sonuçlar verebilir. Metastaz tanımında diğer bir önemli faktör de lezyon sayısıdır. Çok sayıda kemik lezyonu ile karşılaşıldığında bunların metastatik olma olasılığı oldukça yüksek olmasına rağmen, özellikle omurga ve kotalarda izlenen tek lezyonun yanlış pozitif olma ihtimali yüksektir.

Bununla birlikte meme kanserli bir hastada sternumda izlenen tek lezyon yüksek olasılıkla metastatiktir oysa kostalarda sıralı olarak izlenen lezyonlar çoğu zaman travmaya bağlıdır. Bazen tüm kemiklerde diffüz osteoblastik metastazlar (superscan) da görülebilir. Bu durum özellikle prostat ve meme kanserinde görülebildiği gibi lenfomalarda da izlenebilir. Ancak superscan primer veya sekonder hiperparatiroidilerde de görülebilir. Özellikle prostat ve meme kanserli hastaların, kemik metastazlarının kemoterapi sonrası izleminde flare fenomeni göz önünde tutulmalıdır. Bu hastalarda, kemoterapi sonrası ilk 3 ay içerisinde kemik sintigrafisinde izlenen lezyonların yayılımı ve yeni lezyonlar yanlış pozitif olarak izlenebilir. Kemoterapiden 6 ay sonra ancak progresif hastalıktan bahsedilebilir. Ayrıca hastanın klinik/laboratuvar bulguları, tümörün agresiflik karakterleri dikkate alınarak kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Tarama sintigrafileri akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi kemiğe sık metastaz yapan tümörlerde sıklıkla kullanılmakla birlikte, kolon, serviks, uterus, baş ve boyun kanserleri gibi nadiren kemik metastazı yapan tümörlerde ancak klinik olarak şüphelenilen hastalarda yapılmalıdır. Metastaz taraması yaparken ilgili kansere ait tümör belirteçleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, prostat kanserlerinde prostat spesifik antiijen (PSA) hem primer hem de metastatik tümörün önemli bir belirteçidir. İy veya orta diferansiye tümörü olan, asemptomatik bir prostat kanser hastasında PSA düzeyi 10 ng/mL'nin altında ise bu hastada kemik metastazı olasılığı oldukça düşüktür ve genellikle kemik sintigrafisine gerek duyulmaz. Oysa PSA düzeyi 20 ng/mL'nin üzerinde, hormonal tedavi almayan hastada ise metastaz taraması yapılmalıdır. Hormonal tedavi sırasında kemik metastazı olsa bile PSA düzeylerinin normal seviyelerde olabileceği de unutulmamalıdır [2,18].

#### **Pozitron Emisyon Tomografisi ve Kemik Metastazları:**

18F-FDG PET tümördeki yüksek glikolitik aktivite nedeniyle canlı tümör dokusunu tespit edebilir. Ayrıca aminoasit ve yağ asidi metabolizmasındaki değişiklikleri, reseptör durumlarını, hücresel çoğalmayı, tümör hipoksisini ve kan akımını da değerlendirir [22]. Glukoz

metabolizmasındaki değişiklikler, semptomların ortaya çıkması veya fiziksel değişikliklerden önce ortaya çıkar. Kemik sintigrafisi ise tümör hücrelerinin kemik destrüksiyonuna bağlı osteoblastik cevap ve eşlik eden kan akışı artışı nedeniyle tümör dokusunu tespit eder. 18F-FDG PET/BT, FDG tutan kemik lezyonlarının anatomik lokalizasyonunun belirlenmesinde, osteolitik lezyonların değerlendirilmesinde, sklerotik metastazların tespitinde, patolojik fraktürlerin belirlenmesinde ve uygun biyopsi yerinin belirlenmesinde ciddi avantajlar sağlar. 18F-FDG PET/BT belirgin kemik destrüksiyonu oluşmadan kemik iliği tutulumunu erken tespit edebilir [23]. Pozitron Emisyon Tomografisi ilk kullanılmaya başladığı zaman lezyonların anatomik lokalizasyonlarını tespit etmede güçlükleri olmasına rağmen, yeni sistemlerin BT ile entegre olması ve rezolüsyondaki artış nedeniyle hem sensitivitesi hem de spesifitesi oldukça yükselmiştir. 18F-FDG PET'in dezavantajlarından biri FDG'nin metabolik olarak aktif dokularda, inflamasyon ve infeksiyon alanlarında da tutulabilmesidir. 18F-FDG osteoblastik metastazların görüntülenmesinde daha az duyarlı iken, osteolitik metastazlar için çok daha duyarlıdır. Cook ve ark. [24] yaptıkları bir çalışmada meme kanserli hastalarda 18F-FDG PET/BT'nin kemik metastazının belirlenmesinde kemik sintigrafisine göre daha üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte rutin meme kanseri takibinde önerilmemektedir. Dikkate alınması gereken diğer bir durumda, eğer primer tümör 18F-FDG tutmuyorsa kemik metastazını araştırmak için de PET uygun değildir [9]. Son yıllarda kemik metastazlarını değerlendirmede 18F-Florid ile PET/BT önerilmekle birlikte henüz rutinde kullanımı yaygın değildir. 18F-Florid, KS'de kullanılan fosfat bileşiklerine benzer tutulum göstermekle birlikte, PET'in yüksek rezolüsyon avantajı sayesinde kemik metastazlarını değerlendirmede çok yüksek düzeyde sensitif ve spesifiktir [25].

#### **Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Kemik Metastazları:**

MR yüksek düzeyde yumuşak doku kontrastı sağlaması nedeniyle rezolüsyonu oldukça iyi olup, multiplanar olması sayesinde detaylı anatomik değerlendirme imkanı veren noninvaziv görüntüleme yöntemidir.

Kemik iliğinin değerlendirilmesi için optimal görüntüleme seçeneğidir ve kortikal harabiyet gelişmeden önce erken intramedüller malign kemik lezyonunu tespit edebilir [26]. MR ile yalnızca yapısal özellikler değerlendirilmez, aynı zamanda dokunun perfüzyonu, oksijenasyonu, doku elastikiyeti ve doku metabolizması gibi özellikler hakkında da bilgi verir [27]. Özellikle aksiyel iskeleti değerlendirmede tercih edilir. Kemik metastazları uzamış T1 relaksasyon zamanı ile karakterizedir. T2 relaksasyon zamanı ise tümör morfolojisine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Metastazlar T1-ağırlıklı görüntülerde fokal veya diffüz hipo-intens alanlar olarak görülür. T2 ağırlıklı görüntüler tümörün yüksek sinyali ile kortikal kemik, kas ve fibröz yapıların düşük sinyali arasında en iyi kontrast sağlar. MR malign vertebral kompresyon kırıklarını benign (osteoproza bağlı) olanlardan ayırabilir. Ayrıca spinal kord basısının da tespitini sağlar. Klasik olarak intervertebral diskte metastaz olmaz. Bu nedenle MR metastatik hastalığı ve enfeksiyonu ayırmada üstündür [7]. Bununla birlikte kortikal kemik destrüksiyonunun tespitinde BT'ye göre daha az sensitiftir. Bazı malign olmayan lezyonlarda da (dejeneratif disk hastalıkları, osteomyelit, infarktlar, Schmorl's nodülleri gibi) spesifitesi orta düzeydedir. Son zamanlarda tüm vücut difüzyon ağırlıklı görüntüleme özellikle hepatik ve kemik metastazlarının tespitinde oldukça sensitif olması ve ucuz bir teknik olması nedeniyle önerilmektedir [28,29]. Ancak kalp pili, metalik implantları olan hastalarda kullanılmaması, görüntüleme süresinin kısmen uzun olması, genç hastalarda hematopoetik aktivitenin fazla olması nedeniyle sensitivitesinin düşük olması ve küçük kemikleri değerlendirmedeki kısıtlılıkları nedeniyle henüz rutinde kullanımı kısıtlıdır.

**Bilgisayarlı Tomografi ve Kemik Metastazları:** Yüksek anatomik rezolüsyonu, yumuşak doku kontrastı ve morfolojik detayların göstermesi bilgisayarlı tomografinin asıl avantajlarıdır. Kortikal ve trabeküler kemik komponentlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesini sağlar. Osteoblastik metastazlarda normal trabeküler kemik yapı çeşitli mineralizasyon ve amorf materyaller ile yer değiştirir. BT bu durumdaki vertebral kemik kollapsının

riskini belirleyebilir. MR kontrendikasyon olan hastalarda spinal kord basısını değerlendirmek için kullanılabilir. Ancak BT'de kemik metastazının görünür hale gelmesi için kortikal harabiyetin oluşması gereklidir. Ayrıca ciddi osteoporoz ve dejeneratif değişikliklerin varlığında kortikal destrüksiyonu tanımlamak oldukça güçtür. BT primer kemik tümörlerinin tanısında önemli bir modalite olmakla birlikte, metastatik kemik hastalığını değerlendirmede rutin olarak kullanılmaz. Ancak kemik sintigrafisinde tanımlanmış bir lezyonun malign karakterde olup olmadığının belirlenmesinde, spinal kord basısı veya nöral foramenlerin tutulumunun gösterilmesinde, fraktür varlığını tespit etmede sıklıkla kullanılır. Ayrıca yumuşak doku komponentinin varlığını da tanımlayarak kemik biyopsisi için uygun bölgenin belirlenmesine yardımcıdır [25,30].

Çoğu zaman kemik sintigrafisi, 18F-FDG PET/BT, MR ve BT birbirlerini tamamlayıcı ve destekleyici görüntüleme tetkikleri olup, her birinin avantajları ve kısıtlılıkları vardır. 18F-FDG PET/BT ve MR belirgin kemik destrüksiyonu oluşmadan kemik iliği tutulumunu erken tespit edebilirken, KS yüksek sensitivitesi, kolay uygulanabilirliği, tüm vücut görüntüleme yapabilmesi ve rölatif olarak daha ucuz olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir. BT ise malign kemik tutulumunun morfolojik değerlendirmesinde tercih edilir. Kemik metastazlarının tespitinde primer tümörün tipi dikkate alınarak yapabileceği kemik metastazının karakteri bilinmeli ve klinik ve laboratuvar bilgileri de dikkate alınarak tetkik seçimi yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kılıçkap S, Taptan Ü, Yalçın S. Metastasis to Bone from Gastric Cancer: A Single Centre Experience. Cumhuriyet Med J 2010;32:192-8.
2. Metler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. Chapter 8. Skeletal System. 6th ed. Elsevier Inc 2012;271-314.

3. Andreula C, Murrone M. Metastatic Disease of the Spine. *Eur Radiol* 2005;15:627-32.
4. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, Berbaum KS. Factors influencing visualization of Vertebral Metastases on MR Imaging versus Bone Scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(6):1525-30.
5. Tins BJ, Lalam RK, Cassar-Pullicino VN, Tyrrell PNM. Bone Metastases 2: Pelvis and Appendicular Skelton. Chapter 27. In: Davies AM, Sundaram M, James SLJ (eds). *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009:482-502.
6. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guide Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control* 2012;19(2):102-12.
7. Tyrrell PNM, Cassar-Pullicino VN, Lalam RK, Tins BJ. Bone Metastases 1: Spine. Chapter 26. In: Davies AM, Sundaram M, James SLJ (eds). *Imaging of Bone Tumors and Tumor-Like Lesions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009:461-79.
8. González-Sistal A, Sánchez AB, Carnero MH, Morell ÁR. Advances in Medical Imaging Applied to Bone Metastases. *Medical Imaging* 2011:339-54.
9. Yang HL, Liu T, Wang XM, Yu Y, Deng SM. Diagnosis of Bone Metastases: a Meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and Bone Scintigraphy. *Eur Radiol* 2011. 21:2604-17.
10. Gandage SG, Kachewar SG, Aironi VD, Nagapurkar AD. A comparative Study of Whole Body DWIBS MRI versus Bone Scan for Evaluating Skeletal Metastases. *Australas Med J* 2012;5(12):619-22.
11. Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A Meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and Bone Scintigraphy for Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Lung Cancer. *Eur J Radiol* 2012;81(5):1007-15.
12. Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Nishii R, Mizutani Y, Fujita S, et al. Comparison of Diagnostic and Prognostic Capabilities of 18F-FDG-PET/CT, 131I-scintigraphy, and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Postoperative Thyroid Cancer. *Jpn J Radiol* 2011;29:413-22.
13. Liu T, Cheng T, Xu W, Yan WL, Liu J, Yang HL. A Meta-analysis of 18FFDG-PET, MRI and Bone Scintigraphy for Diagnosis of Bone Metastases in Patients with Breast Cancer. *Skeletal Radiol* 2011;40:523-31
14. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, Englaro E, Castelluci P, Geatti O, et al. A Prospective Comparison of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging and Whole-body Planar Radiographs in the Assessment of Bone Disease in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Haematologica* 2007;92:50-5.
15. Jouvét JC, Thomas L, Thomson V, Yanes M, Journe C, Morelec I, et al. Whole-body MRI with Diffusion-weighted Sequences Compared with 18FDG PET-CT, CT and Superficial Lymph Node Ultrasonography in the Staging of Advanced Cutaneous Melanoma: A Prospective Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 doi: 10.1111/jdv.12078.
16. Costelloe CM, Rohren EM, Madewill JE, Hamaoka T, Theriault RL, Yu TK, et al. Imaging Bone Metastases in Breast Cancer: Techniques and Recommendations for Diagnosis. *Lancet Oncol* 2009;10(6):606-14.

- 17.** Kobayashi M, Okabayashi T, Sano T, Araki K. Metastatic bone cancer as a recurrence of early gastric cancer-- characteristics and possible mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005, 28;11(36):5587-91.
- 18.** Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological Imaging for the Diagnosis of Bone Metastases. *Q J Nucl Med* 2001;53-64.
- 19.** Lecouvet FE, Larbi A, Pasoglou V, Omoumi P, Tombal B, Michoux N, et al. MRI for response assessment in metastatic bone disease. *Eur Radiol* 2013;23(7):1986-97.
- 20.** Zhang Y, Zhao C, Liu H, Hou H, Zhang H. Multiple Metastasis-Like Bone Lesions in Scintigraphic Imaging. *J Biomed Biotechnol* 2012; doi: 10.1155/2012/957364.
- 21.** Jiang L, Han L, Tan H, Hu P, Zhang Y, Shi H. Diagnostic Value of 99mTc-MDP SPECT/spiral CT in Assessing Indeterminate Spinal Solitary Lesion of Patients Without Malignant History. *Ann Nucl Med* 2013;27(5):460-7.
- 22.** Fox JJ, Schöder H, Larson SM. Prostat Kanserinin Moleküler Görüntülemesi. *Current Opinion in Urology* 2012; 5(3):153-62.
- 23.** Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, Chondrogiannis S, Pomerri F, et al. Early Bone Marrow Metastasis Detectinon: The Additional Value of FDG-PET/CT vs. CT Imaging. *Biomed Pharmacother* 2012;66(6):448-53.
- 24.** 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.
- 25.** Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006;47(2):287-97.
- 26.** Even-Sapir E. Imaging of Malignant Bone Involvement by Morphologic, Scintigraphic, and Hybrid Modalities. *J Nucl Med* 2005;46(8):1356-67.
- 27.** van der Horst G, van der Pluijm G. Preclinical imaging and molecular events in the multistep process of bone metastasis. *Future Oncol* 2012;8(4):415-30.
- 28.** Launstein TC, Goehde SC, Herborn CU, Goyen M, Oberhoff C, Debatin JF, et al. Whole-Body MR Imaging: Evaluation of Patients for Metastases. *Radiology* 2004;233(1):139-48.
- 29.** Stecco A, Lombardi M, Leva L, Brambilla M, Negru E, Delli Passeri S, Carriero A. Diagnostic Accuracy and Agreement Between Whole-body Diffusion MRI and Bone Scintigraphy in Detecting Bone Metastases. *Radiol Med* 2013;118(3):465-75.
- 30.** Baur-Melnyk A, Reiser MF. Role of MDCT in Bone Tumors, Metastases, Myeloma. Chapter 35. In: Reise MF, Becker CR, Nikolaou K, Glazer G (eds). *MultiSlice CT*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009:481-93.