



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

November 2022 Cilt: 8 Sayı: 1 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Danışma Kurulu/Advisory Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher
Derya Mor
Erkan Mor
Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever
Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar
Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül
Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak
Emre Kurtulmuş

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Aysel Balta
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Gülşah Akın
Hatice Sever
Melike Eren
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı
Dijital Pazarlama Uzmanı/
Digital Marketing Specialist
Ümit Topluoğlu

Yayınevi İletişim/Publisher Contact
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.
No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25
Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr
Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521
Yayın Tarihi/Publication Date: Mart 2022/March 2022
E-ISSN: 2149-6447
Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
The international scientific journal is published every four months.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıt dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, DOAJ, Index Copernicus, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline**, ve **Türk Medline** tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıp çalışmaları konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk Editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi'ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish, and it is being published three times a year, in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, DOAJ, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, Index Copernicus, J-Gate, IdealOnline, and Türk Medline.**

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/their article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiyeye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

YAZILARIN FORMATI

"Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazılar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Yazarlık, Yayın Hakkı Devri, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak Dergi Editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiyeye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online yazı kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazılarının telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmalıdır.

Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçime düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basmaları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Système International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

YAZIM DİLİ

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin, dergiyeye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kuralları yönünden profesyonelce gözden geçirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım vedil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

DERGİYE GÖNDERİLECEK MAKALE TÜRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafta 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stili" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde özet tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsuz, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

İlginç Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme tedavie etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'i geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedavie etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), Ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir.), Kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, özet kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'i geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerini başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7" de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce W, Türkçe ve İngilizce özetler, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, Tablo/Şekil/resim bölümlerini içerir.

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaraları ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Her kaynak, tüm yazar adları eklenerek sıralanabilir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "Ortak kurallar" a başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunmayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir.

Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir.

Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçıncı baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlanma yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

Kaynak yazımı için örnekler:

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougall JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Kitaplar

Kitap yazar(lar) kişi ise: Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editörler. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde. 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Çeviri kitap: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Şekil, Tablo ve Grafikler

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenilebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özellikle olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kuruluna bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekiller metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılacak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin, tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurması gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi izni araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili izinlerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Instructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscript do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by (1). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

LANGUAGE

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

ARTICLE TYPES AND PROPERTIES

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style".

The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript. The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Application Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceuticals, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

References

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. Each reference may be ordered by mentioning all of the author names. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Books for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

Books

Person as the Author(s): Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author: Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. Laragh JH, Brenner BM, editor. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management içinde: 2. Baskı. New York: Raven Press; 1995; s. 465-478.

Translation: Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanınması ve Sayılması El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

Figure, Table, and Illustrations

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Bildiğiniz üzere Nükleer Tıp, kas-iskelet sistemi hastalıklarının fonksiyonel görüntülemesinde benign- malign, primer-sekonder, sportif-travmatik ve enfektif-enflamatuvar pek çok klinik sürecin değerlendirilmesine ışık tutmaktadır. Klinik pratikte en sık yaptığımız tetkiklerin başında gelen kemik sintigrafisi, tarihsel öneme sahip olmasının yanı sıra son yıllarda hibrit sistemlerinin yaygınlaşmasıyla tanısal etkinliğini büyük ölçüde geliştirmiştir. Benzer şekilde FDG PET/BT, kemik yumuşak-doku tümörlerinde giderek klinik algoritmalarda daha etkin kullanılmaktadır. Na-Flouride PET yüksek duyarlılık ve rezolüsyonda diğer bir güncel tüm vücut görüntüleme tekniği olarak karşımıza çıkmaktadır. Kuşkusuz tıbbın her alanında olduğu gibi görüntüleme yöntemlerinin multidisipliner ele alınması, birbirlerini tamamlayarak tanısal katkı ve doğruluğun artırılması, hasta yönetiminde klinisyenin sorularını yanıtlayabilmesi klinik pratik uygulamalarımızın da temelini oluşturmaktadır. Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin bu sayısı iskelet sisteminin görüntülenmesine yönelik temel bilgilerden, klinik patolojilere ve güncel akademik gelişmelere dek geniş bir çerçevede içinde, alanında uzman değerli meslektaşlarımızla birlikte hazırlanmıştır. Birbirini tamamlayan görüntüleme yöntemleri olarak radyoloji perspektifi ile korelatif görüntülemenin önemi, hasta değerlendirmesinde ortopedi hekimlerinin klinik beklentilerin vurgulanması bu eserin içeriğine önemli multidisipliner katkı sağlamıştır. Alandaki yeniliklerin, güncel gelişmelerin vurgulandığı bu eserin kemik-yumuşak doku lezyonlarında nükleer tıp katkısını gözden geçirmek isteyen tüm meslektaşlarımıza önemli bir başvuru kaynağı olacağına inanıyorum. Bu eserin hazırlanmasına emek veren, engin bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm değerli meslektaşlarıma içtenlikle teşekkür ediyorum. İlk andan itibaren bu eserin hazırlanma sürecinde katkı sağlayan Nükleer Tıp Seminerleri dergimizin editörleri Prof. Dr. Tamer Özülker ve Doç. Dr. Özlem Özmen'e ve yayınevi ekibine teşekkürlerimi sunuyorum.

Prof. Dr. Zehra ÖZCAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Editörden/Editorial

Değerli meslektaşlarım,

Dergimizin bu sayısında kas iskelet sistemi görüntüleme için kullanılan nükleer tıp yöntemlerini farklı disiplinlerle birlikte değerlendirmek istedik. Kas iskelet sisteminin sintigrafik görüntülemesi 1970'lerin başlarında kemik sintigrafisinin kullanıma girmesine dayanır. Kemik yapısında meydana gelen değişiklikleri erken dönemde saptayabilen ve tüm vücudu görüntüleme imkânı sağlayan bu yöntem kemik dejeneratif, travmatik, metabolik hastalıklarının saptanmasında, benign ve malign kemik patolojilerinin tanısında önemli yere sahiptir. Kemik ve yumuşak dokunun enfektif- enflamatuvar hastalıklarında tanı ve tedavi sürecinin izlenmesinde, özellikle protezlerin neden olduğu artefaktlar nedeniyle radyolojik görüntülemelerin başarısız olduğu durumlarda sintigrafik görüntüleme büyük katkı sağlamıştır. Zaman içerisinde kemik ve tümör için daha duyarlı radyofarmasötiklerin geliştirilmesi, daha iyi görüntü rezolüsyonunun elde edildiği PET sistemlerinin kullanımı kas iskelet sisteminin değerlendirmesinde yeni alternatifler ortaya çıkarmıştır. Yine bu dönemde SPECT sistemlerine anatomik korelasyon imkânı sunan BT'nin entegrasyonu görüntülemenin doğruluğunu ve tanı başarısını artırmıştır.

Prof. Dr. Zehra Özcan'nın konuk editörlüğünde kas iskelet sisteminde nükleer tıp yöntemlerinin ele alındığı sayımızda ilgili branşlar ile birlikte ve güncel gelişmeler ışığında sintigrafik görüntülemenin yerini irdeledik. Bu güzel sayının oluşmasında emek veren, deneyim ve bilgilerini bizlerle paylaşan çok değerli hocalarımıza, özenli ve detaylı bir çalışma yürüten konuk editörümüze en derin şükranlarımı sunuyorum. Konunun her yönüyle değerlendirildiği geniş kapsamlı sayımızı severek okumanızı temenni ediyorum.

**Saygılarımla,
Dr. Özlem Özmen
Editör**

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



Kemik Sintigrafisi: Temel Prensipler, Tuzaklar ve Püf Noktaları

Bone Scintigraphy: Basic Principles, Pitfalls and Pearls

© Zehra Özcan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kemik sintigrafisi maliyeti düşük, kolay ulaşılabilen ve iskelet lezyonlarını yüksek duyarlılık ile saptaması nedeniyle tercih edilen bir incelemedir. Buna karşın özgünlüğü düşük olduğundan bulguların klinik öykü, olası varyant ve artefaktlar veya taklitçi lezyonlar dikkate alınarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu derlemede kemik sintigrafisinde görüntülemeye esas oluşturan temel fizyopatolojik mekanizmalar, tanısal değerlendirmede ayırıcı tanı için dikkate alınması gereken ve sıklıkla karşılaşılan hata kaynakları ve tuzaklar ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kemik sintigrafisi, Tc-99m MDP, difosfonat

Abstract

Bone scintigraphy is a preferred examination because of its low cost, easy access and detection of skeletal lesions with high sensitivity. However, since its specificity is low, it is very important to evaluate the findings by considering the clinical history, possible variants and artifacts or mimic lesions. In this review, the basic physiopathological mechanisms that form the basis of imaging in bone scintigraphy, sources of error and pitfalls that should be considered for differential diagnosis in diagnostic evaluation and are frequently encountered are discussed.

Keywords: Bone scan, Tc-99m MDP, diphosphonate

Giriş

Kemik sintigrafisi tüm nükleer tıp incelemeleri arasında klinikte en sık uygulananlardan biridir. Düşük maliyetli, yaygın, kolay ulaşılabilen ve tüm vücudu görüntüleyebilen bir inceleme olması gibi avantajları bulunmaktadır. Ayrıca iskelet lezyonlarını yüksek duyarlılık ile saptaması nedeniyle klinikte sıklıkla tercih edilen bir incelemedir. Sürekli kendini yenileyen kemiğin, yapım-yıkım döngüsünde (turn-over) %5 düzeyinde bir değişme bile kemik sintigrafisine yansımaktadır. Bu nedenle konvansiyonel radyografiden önce kemikteki değişiklikleri göstermesi yüksek duyarlılığını işaret etmektedir (1,2). Buna karşın özgünlüğü düşük olup iskelet lezyonlarının ayırıcı tanısındaki katkısı sınırlıdır. Ancak günümüzde konvansiyonel kemik

sintigrafisinden tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)/bilgisayarlı tomografiye (BT) geçişle birlikte hibrit sistemlerin sağladığı morfolojik bilgi yöntemin özgünlüğünü önemli ölçüde iyileştirmiştir (3,4).

Radyofarmasötikler, Tutulum Mekanizmaları ve Farmokinetik

Kemik, yaşam boyunca yenilenmesini sürdüren, "remodelasyon" gösteren dinamik bir organdır. Osteoklastların kemik rezorpsiyonu ile osteoblastların kemik formasyonu arasındaki bu devinim iskeletin biyomekanik strese karşı adaptasyonunu sağlar (1). Değişen mekanik gereksinimler ve fizyopatolojik çeşitli mekanizmalar osteoklastik ve osteoblastik aktivite döngülerini sürekli uyarır. Enfeksiyöz, travmatik veya tümoral pek çok patolojik durumda osteoblastik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Zehra Özcan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: zehra.ozcan@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6942-4704

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

aktivitenin uyarılması kemik sintigrafisinde aktivite tutulumunda artışla kendini gösterir.

Kemik sintigrafisinde bifosfonat veya difosfonat ismi ile bildiğimiz fosfat grubu içeren radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Bunlar içinde en sık kullanılanlar Tc-99m metilen difosfonat (MDP) ve Tc-99m hidroksimetilendifosfonat olarak sayılabilir. Kan havuzundan hızlı klire olan ve iskelet dokusuna afinite gösteren bu bileşikler, kemikte aktif mineralizasyon ve remodelasyon sahalarında tutunurlar (1). Bu bağlanmanın önemli bölümü kemiğin mineral fazı olan hidroksiapatit kristallerine bağlanma olup "kemisorbsiyon" olarak tanımlanır. Daha az bir bölümü ise kemiğin organik matriksine, immatür kollagen dokusuna bağlanır. Fosfonatların kemik dokusunda tutulmasında lokal kemik kanlanması, permeabilite artışı, kemik yüzey alanında artış ve yeni kemik formasyonu ile karakterize osteoblastik aktivitenin yüksek olması etkin rol oynar (1).

Intravenöz enjeksiyon sonrası bifosfonatların kandan klirensi kemik tutulumu ve üriner ekskresyonla ilişkili olarak biekspansiyonel bir seyir izler. Enjeksiyonun 4. saatinde verilen aktivitenin yaklaşık %60'ı kemiklerde tutulur, bağlanmayan %34'lük bir fraksiyon ise üriner yolla atılır, %6'sı sistemik dolaşımda kalır (2). Renal ekskresyon glomerüler filtrasyon yolu ile gerçekleşir. Bifosfonatlar maksimum kemik akümülyasyonuna 1. saatten itibaren ulaşır ve 72 saate dek büyük ölçüde sabit kalır. Ancak yumuşak dokulardan radyofarmasötüğün atılımı yavaş olduğundan optimal kemik/yumuşak doku oranına enjeksiyondan 2-3 saat sonra ulaşılır (1,2). Enjeksiyondan sonra görüntülerin geç alınması ve hastanın sıvı tüketiminin artırılması ile yüksek kemik/yumuşak doku tutulum oranı sağlanır. Hidrasyonun artırılması ve mesanenin boşaltılması alınan radyasyon dozunun azaltılmasında da yararlı olur.

Klinik Endikasyonlar

Kemik sintigrafisi en çok metastatik kemik odaklarının taranması amacıyla istenmektedir. Bununla birlikte iskeletin primer veya sekonder neoplastik süreçleri, romatolojik ve oosteroartiküler enfeksiyonlar (osteomyelit, septik artirit, protez enfeksiyonları gibi), metabolik kemik hastalıkları, sportif ve travmatik patolojiler (stres fraktürü, okült fraktür, psödöartroz vb.) belli başlı klinik endikasyonlar olarak sıralanabilir (2). Kemik sintigrafisinin klinikte sıklıkla yapıldığı klinik durumlar ve bulguları bu sayıda yer alan diğer makalelerde ayrıntılı olarak ele alındığından burada bahsedilmeyecektir. Bu derlemede öncelikle kemik sintigrafisindeki temel bilgilerin, değerlendirmede

dikkat edilecek hususların, varyasyon ve sık görülen hata kaynakları ile tuzakların gözden geçirilmesi hedeflenmektedir.

Radyasyon Dozimetresi

Kemik sintigrafisinde radyasyon dozu açısından kritik organ mesanedir. Tüm vücut radyasyon dozu 0,01 rad/mCi, mesane dozu ise 0,1-0,02 rad/mCi dir (2). Kemik sintigrafisinin verdiği doz yaklaşık 4,2-5,3 mSv olarak bildirilmektedir. Çocuklarda bu doz 2,5 mSv kadardır. SPECT/BT görüntülemesinde BT komponentinin özelliklerine göre değişmekle birlikte pelvis veya spinal bölgenin BT'si ile alınan ilave doz 4-10 mSv arasında değişmektedir. Eğer BT lokalizasyon ve atenüasyon düzeltme amaçlı düşük mA sn değerleri ile yapılacak olursa maksimum efektif doz 3mSv'ye düşürülür (2). Gebelik mutlak kontrendikasyondur. Laktasyondaki kadınlarda emzirmeye 4 saat ara verilmesi önerilmektedir (2).

Görüntüleme Protokolü

Erişkinde enjekte edilen aktivite yaklaşık 500 MBq (300-740 MBq, 8-20 mCi) veya kilogram başına 8-10 MBq'dir. Obez hastalarda bu değer 11-13 MBq/kg olarak önerilmektedir. Görüntüleme sisteminin yüksek rezolüsyon özelliklere sahip olması ve yüksek duyarlı dedektör kullanılması hastaya verilen aktivitenin daha düşük tutulmasını sağlar. Çocuklarda uygulanacak aktivite yaşa göre değişmekle birlikte minimum 40 MBq olarak önerilmektedir (2,5,6). Önemli hususlardan biri geç spot görüntülemelerde yüksek rezolüsyonlu kolimatörün kullanılmasıdır. Kan akımı, kan havuzu görüntülerinde ise genel amaçlı kolimatör yeterli kabul edilir. Çocuklarda tüm vücut tarama yerine spot görüntüleme yapılması ayrıca femur başı gibi küçük bir bölgenin incelenmesi söz konusu ise pin-hole kolimatörün kullanılması önemli noktalardır (5,6).

Kemik sintigrafisi; planar tüm vücut tarama, spot tüm vücut görüntüleme, 3 boyutlu görüntüleme için SPECT veya hibrit sistemlerde SPECT/BT, veya 3 fazlı protokoller kullanılarak yapılabilir. Üç fazlı kemik sintigrafisi semptomatik olan belli bir kemik alanına odaklanarak enjeksiyonun hemen ardından dinamik 1-3 sn aralıklarla yaklaşık 30-60 sn boyunca kan akım görüntülerinin, 3-5 dk sonra kan havuzu görüntülerinin alınması şeklindedir. Kan havuzu görüntüsünün ilk 10 dk içinde alınması, 10. dakikadan sonra alınan görüntünün kemik tutulumunu yansıtacağı dikkate alınmalıdır. Görüntülemenin 3. fazı olan standart görüntüler 2-4. saatte alınır, bazı özel durumlarda bunu 24. saat görüntüleri izler. Yukarıda tanımlanan planar ve SPECT/CT görüntülemelere ait

çekim parametreleri bu derlemenin kapsamı dışında olduğundan, bu hususlarda ulusal ve uluslararası kılavuzların kaynak alınması önerilir (2,5,6,7,8).

Değerlendirme

Kemik sintigrafisini değerlendirmenin ilk basamağı; hastanın klinik öyküsünün, semptom varlığının, travma veya geçirilmiş bir ortopedik operasyonun sorgulanması, enfeksiyon veya artiritik olayların araştırılması gibi ön bilgilerin sistematik olarak ele alınmasıdır. Malignite öyküsü varsa kemoterapi, hormonoterapi veya radyoterapinin dikkate alınması çok önemlidir. İncelenen alanın radyografi veya diğer görüntüleme bilgilerinin gözden geçirilmesi değerlendirmeye katkı sağlar. Lezyonların anatomik olarak doğru lokalize edilmesi değerlendirmede anahtar niteliğinde olup günümüzde SPECT ve SPECT/BT ile bu noktada doğruluğun önemli ölçüde artmasını sağlamıştır (3,4). Anatominin doğru ortaya konması tanısal değerlendirmenin yorumunu da kolaylaştırmaktadır. Örneğin vertebrada izlenen hiperaktif bulgunun SPECT/BT ile intervertebral alanda veya faset eklemlerde izlenmesi bulgunun dejeneratif nitelikte olduğunu da gösterir.

Normal Dağılım Paterni ve Sık Görülen Varyasyonlar

Normal bir kemik sintigrafisinde kemik yapıların homojen ve simetrik radyofarmasötik tutulumu göstermesi, atılım yolu olan böbreklerin ve mesanenin, yumuşak dokuların hafif vizüalizasyon göstermesi beklenir. Ön ve arka pozisyonlarda kostaların birbirlerinden ayırt edilmesini sağlayacak, vertebraların sayılmasına izin verecek netlikte elde olunan bir kemik sintigrafisi optimum kalitede kabul edilir (2).

İskelette özellikle aksiyel kemik yapıların, uzun kemiklere göre daha yüksek aktivite gösterdiği dikkat çeker. Bunun nedeni vertebra, pelvis gibi kemiklerde mineralizasyon gösteren trabeküler kemik yüzeyinin kortikal kemik komponentine göre daha fazla olmasıdır (1,9). Sakroiliak eklemler ağırlık taşıyan eklemler olmaları sebebiyle diğer alanlara göre daha aktif izlenir. Lomber vertebralar lordoz etkisi ile anterior imajda daha iyi görülür. Kalça eklemi veya alt ekstremitte ağrısı olan bir hastada yüklenmeye bağlı asemptomatik olan tarafta aktivite artışı gözlenebilir. Kemiklerde kas yapışma yerlerinde fokal artmış aktivite olabilir.

Çocuklarda uzun kemiklerde meta-epifiz alanlar hiperaktif izlenir. Epifiz plakları kapanıncaya kadar yaşla birlikte bu aktivite giderek azalır. Ancak çocuklarda osteomyelit veya metastatik değişikliklerin sıklıkla metafizer bölgeleri tutması nedeniyle bu bölgelerin her

koşulda dikkatle değerlendirilmesi gerekir (1,5,6). Ayrıca çocuklarda kraniyumda özellikle kafa tabanında fokal artmış aktivite gözlenir. Bu en belirgin olarak sfenoid ve oksipital kemiğin tabanı arasındadır ve kraniyal sütürlar kapandıkça uptake azalır (1).

Kadınlarda gözlenen varyant bulgular meme yumuşak dokusunda fizyolojik hafif/ilımlı aktivite tutulumu veya menstrüel siklus sırasında pelvisi içine alan dinamik görüntülerde uterus vaskülarite artışı sayılabilir (1). Ayrıca doğum sonrası olgularda simfisis pubiste pelvik diastazise bağlı aktivite görülebilir.

Bölgelere Göre Kemik Sintigrafisinde Sık Gözlenen Varyatif Bulgular

Baş boyun bölgesinde mandibulada diş patolojileri ve sinüslerde yangısal değişikliklere bağlı aktivite sıklıkla görülür. Kalvaryal kemiklerde özellikle frontal kemikte kalınlaşma bulgusu, “hiperosteozis frontalis” gözlenebilir. Kalvaryumda diffüz aktivite artışı metabolik kemik hastalıkları veya kemoterapi etkisi ile ortaya çıkabilir. Kraniyal sütürların belirgin izlenmesi sıklıkla renal osteodistrofi gibi metabolik kemik hastalıklarını düşündürür. Bazı olgularda tiroid veya hyoid kartilajındaki kalsifikasyon hiperaktivite olarak izlenebilir.

Toraks kemik yapılarında sternumda aktivite tutulum paterni değişik varyasyonlar gösterebilir. Özellikle manibrium-corpora bileşkesinde fokal artmış aktivite ve sternum alt uça sternal foramene ait fotopenik alan sık görülen varyatif bulgulardır. Skapula alt ucunda izlenen bir aktiviteyi kosta aktivitesinden ayırmak zor olduğunda kollara farklı pozisyonlar vererek çekim tekrarlanır ve bu ayırım sağlanır. Omuzda diğer alanlara göre acromion ve korakoid çıkıntı belirgin izlenen noktalar. Sternoklaviküler ve akromioklaviküler eklemlerde osteodejeneratif değişikliklere bağlı tutulum yaşla birlikte artar.

Vertebralarda özellikle ilerleyen yaşla birlikte dejeneratif bulguların da görülmesi nedeni ile metastaz ayırımı zordur. SPECT/BT bu açıdan yardımcı olsa da akılda tutulması gereken noktalardan biri vertebra korpusundan posterior elemanlara doğru ve pedikülleri içine alan bir aktivitede metastaz daha olasıdır. Korpusun ön tarafını, faset eklemleri veya intervertebral diski içine alan bir bulgu ise daha çok dejeneratif olarak yorumlanır. Vertebral korpus fraktürleri horizontal lineer patern ile kendini gösterir. Ancak bu bulgu ile çökme fraktürünün malign bir kollaps veya osteoporotik çökme kırığından ayırımı yapılamaz. Bu durumda manyetik rezonans ve diğer görüntüleme yöntemleri yol gösterici olur.

Pelvik bölgede optimum değerlendirme için mesanede aktivitenin olmaması ve hastaların çekim öncesi mesaneyi boşaltması istenir. Kadınlarda doğum sonrası pelvik diastazis bulgusu olabilir. Erkek hastalarda iskiumda veya iskial çıkıntıda asimetric aktivite izlendiğinde prostat kanserli bir olguda metastaz lehine yorumlanabileceği gibi bu bölgeye yapışan hamstring kas gruplarındaki bir incinme de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Alt ekstremitelerde, patellada diğer kemiklere göre yüksek aktivite tutulumu "hot" patella olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca tekrarlayan mekanik strese bağlı kas ve tendon yapışma yerlerinde (tibial tuberositöz gibi) fokal uptake gözlenmektedir.

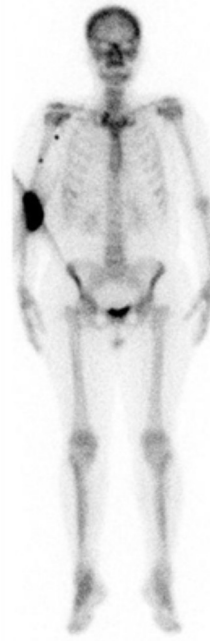
Artefaktlar

Kemik sintigrafisinde farklı nedenlere bağlı teknik nedenli diyebileceğimiz yanıltıcı bulgular ortaya çıkabilir. Bunlar kullanılan radyofarmasötige, bunun hazırlanma veya uygulanma şekline, görüntüleme protokolündeki bir hataya veya cihazdaki nedenlere bağlı olabilir (Tablo 1).

Cihazın pik ayarının tam olmaması, kalibrasyon ve kalite kontrollerinde sorun bulunması artefaktlarla sonuçlanabilir (9,10,11). Enjeksiyon sırasında ekstrasvazyon sık görülen bir artefaktır; antekübital enjeksiyonda aktivitenin bir bölümünün yumuşak dokuda kaldığı ve lenfatik drenaj nedeniyle aksiller lenf nodlarında tutulum olduğu görülür (Şekil 1).

Ayrıca hastanın çekim esnasında hareket etmesi, üstündeki metalik veya farklı bir materyalden kaynaklanan yanıltıcı sonuçlar, radyoaktivitenin yumuşak dokuda kontaminasyonu sıklıkla karşılaşılan hatalardır. Üriner kontaminasyon kemik dokuya göre belirgin yüksek bir aktivite alanı olarak kolay ayırt edilebilir bir bulgudur. O bölgenin temizlenmesinden sonra çekimin tekrarlanması istenir.

SPECT/BT'de görüntüleme yapılıyorsa hareket, registration hataları, hastanın üzerindeki protez veya metalik enstrümanların neden olduğu artefaktlar, mesane aktivitesi, değerlendirmeyi etkileyen olumsuz faktörlerdir.



Şekil 1. Sağ antekübital fossadan yapılan radyofarmasötigin ekstrasvazyonu ve aksiller trasede lenfatik tutulum

Gövdede görüntüleme yapılırken BT esnasında kolların yanda tutulması streak, çizgisel artefaktları oluşturur.

Radyofarmasötik Nedenli Biyodistribüsyon Değişikliği

Kemik sintigrafisinde izlenen Tc-99m difosfonat dağılımının normalden farklı olması, özellikle kemik doku dışında visseral organ tutulumunun olması bize öncelikle kit hazırlanması sırasındaki hataları düşündürür (9,11). Radyofarmasötigin hazırlandıktan sonra bekletilmeden optimum (ürünün kullanım belgesinde belirtilen süre) sürede enjekte edilmesi önerilir. Oksidasyona duyarlı olduğundan vialde hava girmemesine özen gösterilir. İşaretlenen üründe serbest teknesyum varlığı tiroid bezi, tükrük bezleri ve mide tutulumunun gözlemlenmesi ile hemen tanınır. Karaciğer ve dalakta parankimal radyofarmasötik tutulumu ise hazırlanma sırasında kolloid formasyonuna işaret eder (Şekil 2). Sıklıkla jeneratörden sağım

Tablo 1. Kemik sintigrafisinde Tc-99m işaretli difosfonatların hazırlanması sırasında olası hatalar ve biyodistribüsyondaki etkileri

Hatalı radyofarmasötik hazırlama	Kemik sintigrafisine etkisi
Serbest teknesyum varlığı, işaretleme sonrası bekletilmesi	Tiroid, tükrük bezleri, mide tutulumu
Alimünyuma bağlı kolloid formasyonu	Karaciğer, dalakta uptake ve düşük kemik aktivitesi
pH'in yüksek olması	Karaciğer, safra kesesi ve GİS tutulumu
GİS: Gastrointestinal sistem	



Şekil 2. Kolloid formasyonu sonucu kemik sintigrafisinde izlenen karaciğer ve dalakta diffüz MDP tutulumu
MDP: Metilen difosfonat

sırasında alüminyum fazlalığında görülür. Olguların %1'inden azında ise nedeni tam bilinmemekle birlikte özellikle asendan kolonda intestinal aktivitenin görülebileceği bildirilmektedir (12). Ayrıca hastaya bağlı faktörler nedeniyle de viseral dokuda difosfonat tutulumu olabileceği akılda tutulmalıdır. Bunlar yazının kemik dışı yumuşak doku tutulumları bölümünde ayrıca ele alınacaktır.

Enjeksiyonun antekübital fossa yerine örneğin santral venöz kateter gibi farklı bir yerden yapılması halinde aktivite akümüasyonu kosta veya toraksta yumuşak doku

Tablo 2. Sık görülen yumuşak doku tutulumları ve nedenleri

Doku/organ	Tutulum nedeni
Meme dokusu	Tümör
Kalp	Enfarkt, amiloidoz
Akciğer	Hiperkalsemi, metastatik kalsifikasyon
Plevral boşluk	Malign effüzyon
Karaciğer	Kalsifik veya nekrotik tümör
Mide	Hiperkalsemi, metastatik kalsifikasyon
Dalak	Orak hücre anemisi
Renal korteks	Hiperkalsemi
Kas	Myozitis, heterotopik ossifikasyon

tutulumu olarak yanlış yorumlanabilir. Yanlışlıkla arteriyel enjeksiyon yapıldığında eldiven tarzında enjeksiyonun distalinde elde yoğun aktivite tutulumu dikkat çeker.

İlaç Etkileşimleri

Kemik sintigrafisinde radyofarmasötüğün vücut dağılımını, iskelet yapılarındaki tutulumunu etkileyen ve nükleer tıp hekimlerinin tetkiki değerlendirirken dikkate alması gereken diğer önemli bir unsur olası ilaç etkileşimleridir (1,2,9,10,11). Radyoterapi, kemoterapi, bifosfonatların veya kortikosteroidlerin kullanımı, ağır metal ve demir yüklenmesi sintigrafik bulguları etkiler. Radyoterapiden sıklıkla 4-6 ay sonra tedavi gören alanda radyofarmasötik tutulumu azalmış olarak izlenir. Osteoporoz, kemiğin Paget hastalığı gibi nedenlerle etidronat tedavisi alanlarda, denosumab kullanımında kemik uptake'inin azaldığı bildirilmektedir (1,2). Prostat kanserli olgularda antiandrojenik tedavi jinekomasti ve buna bağlı meme tutulumuna neden olabilir. Demir yüklenmesi intramusküler enjeksiyon alanlarında, karaciğer ve böbrekte yüksek aktivite tutulumuna neden olur. Metotraksat karaciğerde diffüz aktivite oluştururken, nefrotoksik kemoterapötikler sonrasında kemik aktivitesi azalır, renal tutulum artar. Bu etkileşimlerin dikkate alınması, tetkik öncesi hastanın tedavi geçmişinin bilinmesi hatalı değerlendirmelerin önüne geçer.

İlaç etkileşimleri kapsamında değerlendirilebilecek, nükleer tıp klinik pratiği içinde bizi zorlayan önemli bir klinik durum da "flare fenomen"dir. Metastatik kemik hastalarında tedavi sonrası odakların iyileşmesi beklenirken tam tersi, metastazların sayıca artması veya aktivite artışları izlenmesi şeklinde tanımlanabilir (13). Kemoterapiden 2-6 ay sonra osseoz metastatik bulgularda artış, yeni odakların görülmesi ve daha önce mevcut olanların intensitesinde artış şeklinde sintigrafiye yansır. Bu psödoprogresyon; iyileşmeye bağlı osteosklerotik değişiklikler, kemik yapımının artması ve daha önce boyutu veya osteolitik olması nedeniyle görülemeyen odakların skleroz artışı ile görünür hale gelmesidir. Bulguları gerçek progresyondan ayırmak için 3-6 ay sonra kemik sintigrafisinin tekrar edilmesi istenir, bulguların gerilemesi ile tedavi yanıtı doğrulanır.

Kemik Sintigrafisinde Yumuşak Doku Tutulumları

Kemik sintigrafisinde üriner atılıma bağlı böbrek ve mesane eksresyonu beklenen yumuşak doku tutulumları olarak izlenirken, örneğin miyozite bağlı bir kas tutulumu veya plevral efüzyon alanında radyofarmasötik akümüasyonu değerlendirmeyi etkileyen beklenmedik

bulgular olarak karşımıza çıkabilir. Yumuşak doku tutulumları 3 ana grupta yer almaktadır (11,13,14). İliki radyofarmasötik hazırlanmasına (serbest teknesyum varlığı vb.) veya enjeksiyon hatasına bağlı artefakt olarak karşımıza çıkan durumlardır. Bu örnekler radyofarmasötik nedeni biyodistribüsyon değişiklikleri içinde yukarıda anlatılmaktadır. Kemik sintigrafisinde iskelet dışı en sık görülen rastlantısal bulgular ise atılım yolu olması nedeniyle genitoüriner sistem yapılarında izlenir. Bu nedenle genitoüriner dokulardaki difosfonat tutulumları ikinci ana grubu oluşturur. Böbrek yerleşim anomalisi veya şekilsel, yapısal bozuklukları kemik sintigrafisine yansıyan ve bazen bizleri yanıltan bulgular olarak karşımıza çıkabilir. Pelvik görüntüde yumuşak dokuda ektoptik böbreğe ait aktivite, atnalı böbrek anomalisi üriner yapılarıdaki dilatasyon, mesane divertikülü sıklıkla gözlenen bulgulardır. Bu anomaliler çoğunlukla hastanın önceki tetkiklerinden biliniyordur. Ancak bilinmiyorsa bu bulgular değerlendirmede ilave katkı sağlayabilir. Örneğin bel ağrısı tanımlayan bir hastada kemik sintigrafisinde hidronefroz bulgusu klinisyeni bu bulgunun araştırılmasına yönlendirebilir.

Genitoüriner sistem dışında yumuşak doku tutulumları üçüncü ve en heterojen grubu oluşturmaktadır (Tablo 2). Yumuşak dokuda kalsiyum depositlerinin oluşmasında; ektoptik osteoblastik aktivite, metastatik kalsifikasyon, bazı tümörlerde osteoid yapımı, kalsiyumun bağlanacağı demir, magnezyum gibi katyonların fazla oluşu, hipoksi, nekroz veya amiloid birikimi gibi distrofik kalsifikasyon oluşturan durumlar sayılabilir (14).

Metastatik kalsifikasyon, hiperkalsemi durumunda yumuşak dokuda difosfonatların birikmesiyle karşımıza çıkar. Sıklıkla parathormon sekresyonunda artış, kemik destrüksiyonu veya D vitamini metabolizma bozukluklarında görülür (11). Özellikle pH değeri alkali eğiliminde olan böbrek, akciğer ve mide gibi organlarda difosfonat tutulumu izlenir. Renal yetmezlikli hastalarda, kronik diyalize giren hastalarında alüminyum toksitesine bağlı veya milk-alkali sendromunda da yumuşak dokularda metastatik kalsifikasyona bağlı tutulum izlenebilir. Distrofik kalsifikasyon ise Ca^{+2} ve fosfat değeri normal iken travma, iskemi veya hücrenel nekroz nedeniyle dokuda meydana gelen kalsiyum depozisyonunu ifade eder (1,11). Kalp, beyin veya kas dokusunda enfarkt nedeniyle gözlenen difosfonat tutulumları buna örnektir. Orak hücre anemili olgularda dalak enfarktlarında radyofarmasötik tutulumu, dermatomiyozit, flebit, intramusküler enjeksiyon veya skar alanlarındaki tutulum da distrofik kalsifikasyonla açıklanır. Metabolik kalsifikasyon, yumuşak dokuda kemik

formasyonu nedeniyle difosfonat tutulumu gösteren klinik durumları akla getirir (11). Osteosarkomun yumuşak dokudaki metastazlarının osteoid doku yapımı nedeniyle kemik sintigrafisinde saptanması, myozitis ossifikansda kas dokusundaki osteoid değişiklikler, musinöz özellikteki bazı akciğer, meme, gastrointestinal sistem ve over kökenli tümörlerde mevcut bir glikoprotein kalsiyum tuzlarını bağlaması sonucu primer ve metastatik odakların görüntülenmesi buna örnektir (11). Ayrıca nöroblastom gibi bazı tümörlerde intrinsek metabolik mekanizmalar da kalsifikasyonda etkili olabilir.

Sonuç

Kemik sintigrafisi, iskelet sisteminin benign ve malign pek çok hastalığında kullanılan yüksek duyarlılıkta bir modalitedir. Radyofarmasötik dağılımını etkileyen teknik nedenler veya hastaya bağlı faktörlerin, yaşa bağlı fizyolojik değişimlerin, bireyler arası varyasyonların bilinmesi ve hastanın klinik öykü ve tedavi geçmişinin dikkate alınması kemik sintigrafisinde değerlendirme sürecinin en önemli bileşenleridir.

Kaynaklar

1. Storey G, Murray IPC: Bone scintigraphy: The procedure and interpretation, in Ell PJ, Gambhir SS: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Vol I. Churchill Livingstone, Elsevier, NewYork, 2004, pp 593-622en.
2. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1723-1738.
3. Horger M, Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. Semin Nucl Med 2006;36:286-294.
4. Mohd Rohani MF, Zaniel AZ, Suppiah S, et al. Bone single-photon emission computed tomography/computed tomography in cancer care in the past decade: a systematic review and meta-analysis as well as recommendations for further work. Nucl Med Commun 2021;42:9-20.
5. Stauss J, Hahn K, Mann M, De Palma D. Guidelines for paediatric bone scanning with 99mTc-labelled radiopharmaceuticals and 18F-fluoride. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010;37:1621-1628.
6. Aksoy T, Aydın F, Kara Gedik G, et al. TNTD, Çocuklarda Tc-99m ile İşaretli Radyofarmasötikler ve Florit ile Kemik Görüntüleme Kılavuzu 2.0. Nucl Med Semin 2015;1:24-30.
7. Bartel TB, Kuruva M, Gnanasegaran G, et al. SNMMI Procedure Standard for Bone Scintigraphy 4.0. J Nucl Med Technol 2018;46:398-404.
8. Brown ML, O'Connor MK, Hung JC, Hayostek RJ. Technical aspects of bone scintigraphy. Radiol Clin North Am 1993;31:721-730.

9. Gnanasegaran G, Cook G, Adamson K, Fogelman I. Patterns, variants, artifacts, and pitfalls in conventional radionuclide bone imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med* 2009;39:380-395.
10. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-358.
11. Zuckier LS, Martineau P. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals used in bone scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2015;45:81-96.
12. Ergün EL, Kiratli PO, Günay EC, Erbaş B. A report on the incidence of intestinal ^{99m}Tc-methylene diphosphonate uptake of bone scans and a review of the literature. *Nucl Med Commun* 2006;27:877-885.
13. Pollen JJ, Witzum KF, Ashburn WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142:773-776.
14. Loutfi I, Collier BD, Mohammed AM. Nonosseous abnormalities on bone scans. *J Nucl Med Technol* 2003;31:149-153; quiz 154-6.



Ortopedist Gözüyle Nükleer Tıptan Beklentiler

Expectations from Nuclear Medicine from the Perspective of an Orthopedist

© Hüseyin Kaya, © Ali Engin Daştan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kas iskelet sistemi tümörleri ve enfeksiyonlarında tanı koyma ve tedaviye giden yolda uygun algoritma basamaklarının belirlenmesi klinik bulgular, radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik değerlendirmenin bir arada olduğu multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Öncelikle radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte bu olgu grubunda klinik pratikte nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine de sıklıkla başvurulmaktadır. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanısında, biyopsi yerinin planlanmasında, evreleme aşamasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, lokal nüks takibinde, metastaz taramalarında nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca bilinen kanseri olan olgularda rutin metastaz tarama amacıyla belirli aralıklarla tüm vücut kemik sintigrafisi, tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi (PET), PET/bilgisayarlı tomografi gibi nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulan bir başka durum ise bilinen bir malignitesi olmayan patolojik kırık ile başvuran olgulardır. Bu olgularda primer odak araştırması ve farklı metastatik odakların saptanması için nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden klinik pratikte sıklıkla faydalanılmaktadır. Diyabetik ayak ve semptomatik protezi olan olgularda septik, aseptik ayrımı birbirinden farklı yaklaşım ve tedavi planlaması gerektiren, ayırıcı tanısı zor bir konudur. Klasik görüntüleme yöntemleri ile septik, aseptik ayrımı konusunda yeterli bilgi elde edilememektedir. Bu aşamada nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, tanıda en önemli yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu derlemede ortopedik hastalıkların tanısı ve tedavi takibinde nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin katkısı ve önemi değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik ve yumuşak doku tümörleri, metastaz, diyabetik ayak, enfekte protez, nükleer tıp

Abstract

The diagnosis and treatment of musculoskeletal tumors and infections are performed with a multidisciplinary approach that combines clinical findings, radiological imaging, nuclear medicine imaging methods and histopathological evaluation. Although primarily radiological imaging methods are used, nuclear medicine imaging methods are also frequently used in clinical practice in this case group. Nuclear imaging methods are used in the diagnosis of bone and soft tissue sarcomas, in the planning of the biopsy area, in the staging phase, in the evaluation of the treatment response, in the follow-up of local recurrence, and metastasis scans. In addition, nuclear imaging methods such as whole-body bone scintigraphy, single photon emission computerized tomography, positron emission tomography (PET), PET/computerized tomography are used at regular intervals for routine metastasis screening in cases already diagnosed with cancer. Another situation in which nuclear imaging methods are needed is the cases presenting with pathological fractures without known malignancy. In these cases, nuclear imaging methods are frequently used in clinical practice for primary focus investigation and detection of different metastatic foci. In patients with diabetic foot and symptomatic joint replacement prosthesis, septic aseptic separation is a difficult issue, requiring different approaches and treatment planning, and its differential diagnosis is difficult. With classical imaging methods, sufficient information can not be obtained about septic and aseptic separation. At this stage, nuclear imaging emerges as the most important method for diagnosis. In this review, the contribution and importance of nuclear medicine methods in the diagnosis and treatment follow-up of orthopedic diseases are evaluated.

Keywords: Bone and soft tissue tumors, metastasis, diabetic foot, infected prosthesis, nuclear medicine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Hüseyin Kaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: huseyin.kaya@ege.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1415-1654

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Kas iskelet sistemi tümörleri ve enfeksiyonlarında tanı koyma ve tedaviye giden yolda uygun algoritma basamaklarının belirlenmesi; klinik bulgular, radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ile histopatolojik değerlendirmenin bir arada olduğu multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Her biri oldukça önem arz eden bu yöntemlerin içinde radyolojik ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleri olmazsa olmazdır. Klinik pratikte ilk aşamada görüntüleme yöntemlerinden direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme seçenekleri kullanılmakla birlikte, bu olgu grubunda lezyonun anatomik özelliklerinin yanında dokunun metabolik karakteri hakkında da bilgi sağlama sebebiyle nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine de sıklıkla başvurulmaktadır (1,2,3).

Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanısında, biyopsi yerinin planlanmasında, evreleme aşamasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, lokal nüks takibinde, metastaz taramalarında nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca bilinen malignitesi olan olgularda metastaz tarama amacıyla belli aralıklarla tüm vücut kemik sintigrafileri geçmişte bu amaçla daha çok tercih edilmekle birlikte güncel klinik pratikte tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri kullanılmaktadır. Entegre görüntülemelerle birlikte SPECT/BT, PET/BT ve PET/MR incelemede fonksiyonel ve anatomik bilgi birlikte değerlendirilerek duyarlılık ve özgüllükleri artmaktadır. PET/MR sınırlı sayıda merkezde bulunmakla birlikte diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine klinik pratikte sıklıkla başvurulmaktadır. Nükleer görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulan bir başka durum ise bilinen bir malignitesi olmayan patolojik kırık ile başvuran olgulardır. Bu olgularda primer odak araştırması ve farklı metastatik odakların saptanması için nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden klinik pratikte sıklıkla faydalanılmaktadır. Tek bir inceleme ile tüm kas iskelet sisteminin ve visseral organların taranabilmesi en önemli avantajı olarak göze çarpmaktadır (4,5).

Diyabetik ayak ve semptomatik protezi olan olgularda septik aseptik ayrımı tedavi planlaması açısından ayırıcı tanısı zor bir konudur. Klasik görüntüleme yöntemleri ile septik, aseptik ayrımı konusunda yeterli bilgi elde edilememektedir. Bu aşamada nükleer görüntülemeler tanı için en önemli yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2).

Bu derlemede ortopedik hastalıkların tanısı ve tedavi takibinde nükleer tıp yöntemlerinin katkısı ve önemi değerlendirilecektir.

Primer Kas İskelet Sistemi Tümörlerinde Tanı, Evreleme ve İzlem

Kemik ve yumuşak doku sarkomları az sayıda görülen tümörlerdendir. Tüm malign tümörlerin yaklaşık %1'ini kemik, %1-2'sini yumuşak doku sarkomları oluşturmaktadır (6,7). Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının çok sayıda histolojik alt tipi tanımlanmıştır (8). Kemikte en sık osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkomu görülmektedir. Yumuşak dokuda sık görülen tümörler ise pleomorfik sarkom, liposarkom, leiomyosarkom, sinovyal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, rabdomiyosarkom ve fibrosarkom olarak sıralamak mümkündür (9). Kemik ve yumuşak doku sarkomları genellikle hematogen yolla metastatik yayılım göstererek akciğer metastazı yapmakta ve daha az oranda kemik metastazı yapabilmektedir. Bununla birlikte özellikle sinovyal sarkom, rabdomiyosarkom, epitelioid sarkom gibi bazı yumuşak doku sarkomları lenf nodu metastazı yapabilmektedir.

Kas iskelet sistemi tümörlerinin tanısında öncelikle direkt grafiler, BT ve MR görüntüleme yöntemleri kullanılmakla birlikte bu olgu grubunda klinik pratikte nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine de sıklıkla başvurulmaktadır. Kemik ve yumuşak doku sarkomlarının tanısında, biyopsi yerinin planlanmasında, evreleme aşamasında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası lokal nüks takibinde, metastaz taramalarında, takipte saptanan lezyonların ayırıcı tanısında yararlanılmaktadır. Primer tümörün ayırıcı tanısı konusunda sınırlı bilgi sağlamakla birlikte aynı anda diğer vücut bölgeleri hakkında bilgi sunması en önemli avantajlarından biridir. Florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT tetkikleri benign ve yüksek dereceli tümörlerin ayırımı konusunda bilgi sunmaktadır. Ancak sadece standart tutulum değeri (*standardized uptake value* - SUV) değerleri üzerinden saptanan kitlelerin benign- malign ayrımı doğru değildir. Dev hücreli tümör, fibröz displazi, schwannoma, hibernoma gibi benign lezyonlarda ve enfeksiyon, enflamatuvar lezyonların varlığı durumunda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği akıld tutulmalıdır (10,11). Ayrıca düşük histolojik dereceli tümörlerde yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir (12). Örneğin lipom ile iyi diferansiye liposarkomu ayırt etmede PET incelemenin başarısı düşüktür (13). Benign malign ayırımında yeterli değildir. Tanı aşamasında bazı olgularda biyopsi planlamasında PET/BT'den yararlanılmaktadır. Özellikle nekrotik alanlar içeren heterojen lezyonlarda canlı tümör dokusundan örnek elde etmek için biyopsi yerini belirlemede öneme sahiptir. Tanı konulan olguların

evrelendirilmesinde metastaz varlığı ve multisentrisite açısından tarama amacıyla kemik sintigrafileri ve diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. PET/BT'nin metal protez ve implantı olan olgularda rekürrens tümörü göstermede BT ve MR'den daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, prognoz tayininde, lokal veya uzak rekürrensleri belirlemede katkılar sağlamaktadır (14). Ek olarak pediatrik grupta, metastatik hastalık ile başvurulduğunda PET/BT'nin primerin belirlenmesinde faydalı olduğu da gösterilmiştir (15).

Yumuşak doku sarkomlu hastalarda bölgesel lenf nodlarının metastatik tutulumu önemli bir klinik problemdir (16). FDG PET/BT kullanılarak elde edilen fonksiyonel görüntülemelerin lezyonun boyutu ve anatomik özelliklerinin yanında dokunun metabolik karakteri hakkında da bilgi sağlaması sebebiyle rutin radyolojik görüntülemelerden BT ve MR'a iyi bir alternatif oluşturmaktadır. Bu yöntem tümör hücrelerinin daha yüksek glikolitik hızına ve normal hücrelere göre fazla FDG'nin tutulumuna dayanmaktadır (17). Yöntem non-invaziv olarak lenf nodu metastazlarının saptanmasına katkı sağlar. Lenf nodu metastazlarını saptama konusunda PET görüntülemenin klasik radyolojik görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu belirtilmekle birlikte özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek değerlidir (18).

Yapılan çalışmada pediatrik yumuşak doku sarkomu olgularında FDG PET'in lenf nodu metastazını saptamada BT ve MR'ye göre sırasıyla %50 ve %43'e kıyasla %90 ve %81 daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmektedir. Akciğer metastazının tespiti için ise BT'nin üstünlüğü vurgulanmıştır. FDG PET, BT ve MR'nin birlikte kullanımının bu olguların tedavi planlamasına katkı sağlayacağı belirtilmiştir (19).

Bir diğer çalışmada ise pediatrik ve genç erişkin sarkom olgularında lenf nodu metastaz taraması için PET/BT'nin duyarlılığının %57, özgüllüğünün %52 olduğu bildirilmiştir. Bu olgularda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmiştir (20). Pediatrik yumuşak doku sarkomlu olgularda yapılan çalışmada lenf nodu tutulumu açısından F-18 FDG PET'in duyarlılığının %96, BT ve MR'nin ise %52 olduğu belirtilmiştir. BT ve MR'de tutulum olmadığı değerlendirilen lenf nodlarında PET görüntülemelerde aktivite artışı saptanmıştır. Aynı çalışmada akciğer metastazı konusunda F-18 FDG PET'e (%4) kıyasla BT'nin (%100) önemli ölçüde daha yüksek bir duyarlılık gösterdiği, PET'te saptanamayan akciğer metastazlarının

tümünün 7 mm'den küçük olduğu belirtilmiştir (19). Akciğer metastazlarının saptanmasında nükleer tıp görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte 1 cm'den küçük lezyonları saptamada toraks BT en iyi yöntem olarak bildirilmektedir. Hibrit PET/BT'nin akciğer metastazlarını saptama konusunda tek başına PET kullanımına göre daha iyi olduğu ve duyarlılığı belirgin olarak artırdığı da bildirilmektedir (21,22). Primer kemik tümörlerinde metastatik yayılım yüksektir. En sık %80 oranlarında akciğer metastazı görülmeyle birlikte ikinci sıklıkta kemik metastazı görülmektedir. Bu olgularda tanı anında metastaz varlığı veya çoklu odak araştırılması açısından kemik sintigrafisi ya da diğer nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu amaçla son yıllarda PET/BT görüntülemelerden daha fazla oranda yararlanılmaktadır. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar osteosarkomlu pediatrik hastalarda kemik metastazlarının tanısında F-18 FDG-PET/BT'nin kemik sintigrafisinden daha duyarlı olduğunu göstermektedir (23). Bir başka çalışmada PET ve PET/BT'nin kemik metastazlarını saptama konusunda kemik sintigrafisi ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca FDG-PET/BT görüntülemenin metabolik ve morfolojik bilgilerinin birlikteliği ile osteosarkom hastalarının tanısal doğruluğunu artırdığı, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile, evreleme ve yeniden evrelemede değerli bir araç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (24).

Primeri Bilinen Tümörlerde Metastatik Kemik Odaklarının Araştırılması

Primer kemik tümörleri nadir görülürken metastatik kemik tümörleri sık görülmektedir. Bilinen kanseri olan olguların kemik metastazlarının taramasında kemik sintigrafisi sıklıkla kullanılmaktadır ve bu taramalar tetkikin en sık kullanım alanıdır. Bunun için Tc-99m metilen difosfonat ve Tc-99m hidroksi metilen difosfonat kemik sintigrafisi sıklıkla tercih edilmektedir. Kemik sintigrafilerinin bu lezyonları saptamadaki duyarlılığı %60-100, özgüllüğü ise %80-100 olarak belirtilmektedir. Osteoplastik metastazları saptamak daha kolay iken (duyarlılık %95) osteoklastik ya da litik olanları saptamak daha zordur ve bazı durumlarda yanıltıcı olabilmektedir. Meme, prostat ve akciğer kanserlerinde metastaz taramasında oldukça faydalı iken multipl miyeloma gibi osteoplastik aktivitenin olmadığı litik lezyonlara sahip metastazlarda yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir. Benzer şekilde RCC ve lenfomada da düşük duyarlılığa sahiptir (25). Enfeksiyon varlığı, selim kemik tümörleri, travma ve metabolik kemik hastalığı gibi durumlarda da

yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Bu gibi durumlarda yöntemin kısıtlılıkları göz önünde bulundurularak direkt grafi, BT ve MR gibi radyolojik görüntülemelerden faydalanılmalıdır (26). Bilinen bir kanseri olan olgularda yeni gelişen kas iskelet sistemine ait ağrılarda metastaz varlığı akılda tutulmalıdır. Bu olgularda ağrının lokalizasyonu ve fizik muayene bulgularına göre radyolojik görüntülemelere başvurulmalıdır. Ayrıca hastanın öyküsü, primer tümörünün tipi ve evresi, laboratuvar sonuçları gibi birçok özelliği dikkate alınmalıdır. Ağrının lokalize edilemediği, saptanan patolojiler ve hastanın bulguları arasında uyumsuzluklarda, yansıyan ağrı durumları da göz önünde bulundurularak metastaz varlığı düşünülmeli ve nükleer tıp görüntüleme yöntemleriyle tarama yapılmalıdır. Bilinen kanseri olan olgularda uzak metastaz varlığının araştırılmasında F-18 PET/BT'nin kemik metastazlarını saptamadaki tanısallığının kemik sintigrafisine oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Ayrıca PET/BT tek başına PET veya BT'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde BT'nin sunduğu anatomik bilgi ile birlikte PET görüntülemenin uzak metastaz değerlendirmedeki yüksek pozitif öngörü değeri tanıya katkı sağlar. Ayrıca PET görüntüleme metastazın erken döneminde daha kemik yapıda anatomik değişiklik olmadan önce metabolik değişikliği saptayarak yayılım derecesi hakkında bilgi sağlayabilmektedir. Bu tetkikler karsinom olgularında lenf nodu, kemik ve yumuşak doku metastazlarının saptanmasındaki yüksek doğruluk oranına sahip olması sebebiyle sıklıkla tercih edilmektedir.

Primeri Bilinmeyen Patolojik Fraktürle Başvuran Olgularda Primer Odak Araştırılması

Bir başka nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulan durum ise bilinen bir malignitesi olmayan patolojik kırıklı olgulardır. Patolojik kırığın bu lokalizasyondaki primer tümöre bağlı bir patolojik kırık mı olduğu ya da başka bir odaktaki tümörün metastazına bağlı patolojik kırık olduğu tedavi planlaması açısından çok önemlidir. Ayrıca metastaza bağlı patolojik kırık ise de tek odak olması ile çoklu odak olması arasında tedavi planlaması açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bu olgularda tedaviye giden yolu aydınlatmak için nükleer tıp görüntüleme yöntemleri önemli bir tanısallık araç haline gelir. Yine benzer şekilde primer tümörü olmayan ve görüntüleme yöntemleriyle iskelet sisteminde metastaz kuşkulu lezyon saptanan olgularda lezyona yönelik radyolojik incelemeler, laboratuvar tetkikleri ve tüm vücut taramaları yapılır. Kırık yaş üstü kemik

lezyonunda ilk planda metastaz ve multipl miyeloma düşünülmelidir. Ancak primer tümörü olmayan ve tek odak lezyonlarda aksi ispat edilene kadar kemiğin primer tümörü olabileceği akılda tutulmalı ve tetkikler sonrası histopatolojik örnekleme yapılmalıdır.

Yapılan bazı çalışmalarda primeri bilinmeyen karsinom olgularında FDG PET/BT ile primerin saptanmasında %43-84 gibi oranlar bildirilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada primer malignitesi bilinmeyen ve karsinom metastazı kuşkulu iskelet lezyonu ile başvuran tüm olgularda FDG PET/BT primer karsinomu %61,3 duyarlılık ve %60,7 özgüllük ile tanımlayabildiği ve ayrıca multipl miyelom gibi karsinom dışı tanılara yönelik önemli katkılar sunduğu belirtilmiştir (5). Primeri bilinmeyen kanserlerde ise primer tümör saptanmasında F-18 FDG PET/BT ile duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %84, %78 ve %82 saptandığı bildirilmiştir (27).

Kas İskelet Sistemi Benign Lezyonları

Kas iskelet sistemindeki malign lezyonların yanı sıra bazı benign lezyonlarda ve enfeksiyon tanılarında nükleer görüntülemelere başvurulmaktadır. Osteoid osteoma, çocuklar ve genç erişkinlerde görülen ağrılı benign lezyonlardır. Tanıda direkt radyografilerde ve BT'de çevrede reaktif skleroz ile birlikte ortada nidusa ait radyolüsen alanın görülmesi tipiktir. Tüm vücut sintigrafisinde reaktif kemik yapımına bağlı artmış tutulum mevcuttur. Sintigrafinin duyarlılığı %100'dür. Sintigrafinin negatif saptanması tanıyı ekarte ettirir (28). SPECT ve SPECT/BT ile nidusun lokalizasyonunu ortaya koyan inceleme elde edilebilir. Cerrahi sonrası şikayetleri geçmeyen olgularda sintigrafi nidusun çıkartıldığına doğrulanması için kullanılabilir. Langerhans hücreli histiositozda da iskelet taramasında radyografilere tamamlayıcı olarak sintigrafiler hastalığın yaygınlığını göstermek için kullanılır. Ayrıca tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takipte kullanılmaktadır. Yine çoklu odak taraması için osteomyelit ve fibröz displazi olgularında sintigrafiden yararlanılmaktadır. Benign lezyonlardan rastlantısal saptanan kemik adacıklarının osteoblastik metastazlar ile ayırımında sintigrafi ve PET/BT bulguları yardımcıdır. Kemik adacıklarında artmış aktivite görülmesi beklenmez.

Bazı benign lezyonların malign transformasyonlarını ortaya koymak için nükleer tıp görüntüleme yöntemlerine başvuru ihtiyacı doğar. Örneğin osteokondrom gibi benign kemik lezyonlarının malign transformasyonunda aktivite artışı görülmektedir. Yine benzer şekilde nörofibromatozisli hastalarda FDG-PET/BT incelemesinin malign transformasyon izlemi için faydalı olduğu bildirilmektedir (29).

Enfeksiyonlar

Travmatik olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının en sık nedeni diyabetik ayaktır. Diyabetik ayak hastalarında osteomyelit gelişimi ekstremitte amputasyonuna gidebilen ciddi sorunlara yol açabilmektedir (30). Bu hastalarda osteomyelit varlığını ortaya koymak, nöropatik artropati ve enfeksiyonun ayrımını yapmak tedavi planlaması açısından önemlidir. Altın standart yöntem bu bölgeden alınan örneklerden patojen mikroorganizmanın üretilmesini sağlamaktır. Bunu sağlamak her zaman mümkün değildir (31,32). Bu gibi durumlarda hastanın klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, radyografiler ve MR gibi radyolojik görüntülemeler ile birlikte nükleer tıp görüntüleme yöntemleri de tanıya katkı sağlamaktadır. Çeşitli tanı yöntemleri ve görüntüleme protokolleri enfeksiyon değerlendirilmesi için incelenmiştir. Direkt grafilerin duyarlılığı %44-68, özgüllüğü %53-70 arasında bildirilirken, BT'nin sırasıyla %67-80, %50-70, MR'in ise %82-95, %62-91 olarak bildirilmektedir (33). Klinik ve radyolojik görüntülerden elde edilen bulgularla osteomyelit tanısı netleştirilemeyen olgularda nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Bu amaçla üç veya dört fazlı kemik sintigrafisi, lökosit işaretli kemik sintigrafisi, kemik iliği sintigrafisi, hibrit teknikle SPECT/BT ve PET/BT gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu nükleer görüntülemelerin duyarlılığının %80-96, özgüllüğünün ise %46-88 arasında olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında üç fazlı kemik sintigrafisinin duyarlılığının yüksek fakat özgüllüğünün düşük olduğu belirtilmektedir. Pozitif testlerin tanılma değerinin yüksek olmamasına rağmen negatif görüntülemelerin enfeksiyonu yüksek oranda dışladığı bildirilmektedir. Bu sebeple klinik uygulamada negatif sonuçların enfeksiyon varlığını doğrulayamayacağı belirtilmiştir. Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafisinin gerekliliği vurgulanmıştır (2). Ayrıca dört fazlı kemik/işaretli lökosit sintigrafisi osteomyelit tanısında doğruluğu artırdığı bildirilmektedir.

Ortopedik cerrahide, ortalama yaşam süresindeki uzama ve implant tasarımındaki gelişmeler sonucu artroplasti uygulamalarında artış görülmektedir. Artroplasti sonrası erken ve geç dönemdeki en önemli sorunlardan biri protez çevresi enfeksiyonlardır. Enfekte protez tanısını koymak eklemle ilişkili sinüs traktı, akıntı, pozitif kültür sonucu ve belirgin enfeksiyon bulgusu olan olgularda zor olmamaktadır. Ancak olguların büyük bölümünde özellikle kronik ve düşük dereceli enfeksiyon olması sebebiyle enfeksiyona bağlı protezde

gevşeme ve aseptik gevşeme ayrımını yapmakta zorluklar yaşanmaktadır. Bu ayrımı yapabilmek tedavi yaklaşımı ve yapılacak cerrahi girişimlerin şeklini değiştireceği için önemlidir. Aseptik gevşeme olgularında tek aşamalı cerrahi müdahale ile protez değişimi yeterli iken enfeksiyon varlığı durumunda genellikle protezin çıkartılması, debritleme, spacer uygulamaları, antibiyoterapi ve enfeksiyon eradikasyonu sonrası revizyon cerrahileri ile tekrar protez uygulamaları gibi daha farklı yaklaşımlar gerekmektedir. Enfekte protez tanısı için hastanın özgeçmişi, risk faktörleri, klinik muayene bulguları, laboratuvar testleri, sinovyal sıvı incelemesi ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden öncelikle direkt radyografiler kullanılmaktadır. Radyografilerde protezde gevşeme, protez çevresi osteoliz ve periost reaksiyonu bulguları görülebilir. Sıklıkla kullanılan diğer yöntemlerden BT'de kemik yapının ayrıntılı değerlendirilmesi, MR'de de kemik ve yumuşak dokulardaki enfeksiyon yaygınlığı hakkında ayrıntılı bilgi elde edilir. Bu tetkikler artefakt giderici yöntemlerle yapıldığında daha faydalıdır. Bununla birlikte bu görüntüleme yöntemleri ile septik - aseptik gevşeme ayrımını yapma konusunda yeterli bilgi elde edilememektedir. Bu aşamada yine nükleer görüntülemeler tanı için en önemli yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda Ga-67 Sitrat, Tc-99m işaretli difosfonatlar, işaretli lökosit/kemik sintigrafisi, işaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi gibi sintigrafiler kullanılmaktadır (34,35,36,37). Çeşitli çalışmalarda nükleer tıp görüntüleme yöntemlerinin enfekte protez tanısı konusunda duyarlılık (%50-100) ve özgüllükleri (%50-100) geniş aralıklarda belirtilmiştir (38). Ga-67 sitrat enfeksiyon tanısında kullanılan, tanılma doğruluğu %60-80 olan eski bir yöntem olmakla birlikte yerini daha özgül radyofarmasötiklere bırakmıştır (39). Ortopedik protez enfeksiyonunun tanısında en sık kullanılan yöntemlerden olan kemik sintigrafisi, yüksek duyarlılık ve düşük özgüllüğe sahiptir. Kemik iliği sintigrafisinin %33 duyarlılık, %86 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir (36). Enfekte protez ayrımı konusunda kemik ve lökosit sintigrafisinin kombine kullanılabileceği ayrıca ek kemik iliği sintigrafisinin tartışmalı olgularda tanıya katkı sağlayabileceği çalışmalarda belirtilmiştir (37). Ayrıca PET ve PET/BT ile de enfeksiyon ayrımı konusunda daha ayrıntılı bilgi elde edildiği bildirilmiştir (1).

Sonuç

Tıbbın her alanında olduğu gibi ortopedide de tanı ve tedavi planlama aşamasında belli bir algoritma ile tanılma tetkiklere başvurulmaktadır. Kas-iskelet sisteminde

görüntülemeler bu süreçte elzemdir. Özellikle iskelet sisteminin malign tümörlerinde ve enfeksiyonlarda nükleer tıp görüntülemeleri kimi yerlerde tanı ve tedavi planlamasında rutin algoritmalarda yer alır hale gelmiş, kimi yerlerde ise tanıda zorlanıldığında başvuru olan önemli bir araç olmuştur. Beklenen yaşam süresinin uzaması ile eklem protezi yapılan hasta sayısında artış ve bunun doğal sonucu olarak protez enfeksiyon gibi komplikasyonların daha fazla görülmesi, obezitenin ve diyabetin yaygınlaşması ile diyabetik enfeksiyonların daha sık görülür hale gelmesi, malignitelerin artışı gibi nedenlerle ortopedi - nükleer tıp iş birliğinin giderek artacağını öngörmek mümkündür. Nükleer tıbbın, alanındaki teknolojik gelişmelerin de olumlu katkısıyla, biz ortopedistlerin tedaviye giden yoluna gün geçtikçe daha fazla katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynaklar

- Kim K, Kim SJ. Diagnostic role of PET or PET/CT for prosthetic joint infection: A systematic review and Meta-analysis. *Hell J Nucl Med* 2021;24:83-93.
- Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27:757-764.
- Liu Y, Sheng J, Dong Z, et al. The diagnostic performance of 18F-fluoride PET/CT in bone metastases detection: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2019;74:196-206.
- Tosun FC, Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Kemik Sintigrafisi ve PET/BT. In: *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri.1. Baskı. Editör Dabak N. Ankara: TOTBİD; 2013. Sayfa:37-70.*
- Park SB, Park JM, Moon SH, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in patients without known primary malignancy with skeletal lesions suspicious for cancer metastasis. *PLoS One* 2018;13:e0196808.
- Weiss S, Goldblum, J. General considerations. In: Weiss, S.; Goldblum, J., editors. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. St Louis, Missouri: CV Mosby; 2001:1-19.*
- Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's Bone Tumors, 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2010.*
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds) *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon, 2013.*
- Kaya H, Sabah D, Kececi B, et al. Bone and soft tissue sarcomas epidemiology and general survival characteristics. *Ege Journal of Medicine* 2019;58:Supplement:88-104.
- Kramer EL, Ko J, Ponzio F, Mourtzikos K. *Positron Emission Tomography-Computed Tomography: A Disease-Oriented Approach. Informa HealthCare; 2008.*
- Chua S, Gnanasegaran G, Cook GJR. Miscellaneous cancers (lung, thyroid, renal cancer, myeloma, and neuroendocrine tumors): role of SPECT and PET in imaging bone metastases. *Semin Nucl Med* 2009;39:416-430.
- Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al. Clinical value of [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000;231:380-386.
- Lodge M, Lucas J, Marsden P, et al. A PET study of ¹⁸F-FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999;26:22-30.
- Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:22-26.
- McCarville MB, Christie R, Daw NC, Spunt SL, Kaste SC. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1293-1304.
- Crettenand F, Martin D, Cherix S, Demartines N, Matter M. Occurrence and prognosis of lymph node metastases in patients selected for isolated limb perfusion with soft tissue sarcoma. *J Cancer* 2018;9:3311-3315.
- Kumar R, Shandal V, Shamim SA, Halanaik D, Malhotra A. Clinical applications of PET and PET/CT in pediatric malignancies. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2010;10:755-768.
- Völker T, Denecke T, Steffen I. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5435-5441.
- Elmanzalawy A, Vali R, Chavhan GB. The impact of 18F-FDG PET on initial staging and therapy planning of pediatric soft-tissue sarcoma patients. *Pediatr Radiol* 2020;50:252-260.
- Wagner LM, Kremer N, Gelfand MJ. Detection of lymph node metastases in pediatric and adolescent/young adult sarcoma: sentinel lymph node biopsy versus fludeoxyglucose positron emission tomography imaging—a prospective trial. *Cancer* 2017;123:155-160.
- Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *The Journal of Bone and Joint Surgery. J Bone Joint Surg Br* 1998;80:441-447.
- Igaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun* 2006;27:795-802.
- Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL. Comparison of 18F-FDG-PET-CT and bone scintigraphy for evaluation of osseous metastases in newly diagnosed and recurrent osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1381-1386.
- Quartuccio N, Treglia G, Salsano M. The role of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and restaging of patients with osteosarcoma. *Radiol Oncol* 2013;47:97-102.
- Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med* 2005;46:1356-1367.
- Greenfield GB. Conventional imaging of bone tumors: Its role in the age of CT, MRI, and radionuclide scanning. *Contemporary Diagnostic Radiology* 1990;13:1-5.

27. Cengiz A, Göksel S, Yürekli Y. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2018;27:126.
28. Iyer RS, Chapman T, Chew FS. Pediatric bone imaging: diagnostic imaging of osteoid osteoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1039-1052.
29. Bredella MA, Torriani M, Hornicek F. Value of PET in the assessment of patients with neurofibromatosis type 1. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:928-935.
30. Ulbrecht JS, Cavanagh PR, Caputo GM. Foot problems in diabetes: an overview. *Clin Infect Dis* 2004;39:S73-S82.
31. Glaudemans AWJM, Uçkay I, Lipsky BA. Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot. *Diabet Med* 2015;32:748-759.
32. Oto M. Diyabetik Ayakta Osteomyelit Ayrıcı Tanısındaki Klinik ve Laboratuvar Güçlükler, Nükleer Tıptan Beklentiler. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2016;2:90-94.
33. Heiba S, Knešaurek K. Evaluation of diabetic foot infection in nuclear medicine. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2017;61:283-291.
34. Koob S, Gaertner FC, Jansen TR, et al. Diagnosis of peri-prosthetic loosening of total hip and knee arthroplasty using 18F-Fluoride PET/CT. *Oncotarget* 2019;10:2203-2211.
35. Yaylalı O. Ortopedik Protez Enfeksiyonlarında Moleküler Görüntüleme Yöntemlerinin Rolü. *Nükleer Tıp Seminerleri* 2016;4:110-122.
36. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, et al. Evaluation of the painful prosthetic joint: relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty* 1991;6:237-244.
37. Figa R, Veloso M, Bernaus M, et al. Should scintigraphy be completely excluded from the diagnosis of periprosthetic joint infection? *Clin Radiol* 2020;75:797,e1-797-e7.
38. Diaz-Ledezma C, Lamberton C, Lichstein P, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the role of nuclear medicine may be overestimated. *J Arthroplasty* 2015;30:1044-1049.
39. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med* 2009;39:66-78.



Primer ve Metastatik İskelet Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Radyolojik Yaklaşım

Radiological Approach to the Evaluation of Primary and Metastatic Skeletal Lesions

İpek Tamsel

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kemiğin primer tümörleri oldukça nadir görülen lezyonlardır. Metastatik kemik lezyonları ve benign kemik tümörleri, primer malign kemik tümörlerinden daha sık görülmektedir. Kemikte saptanan lezyonların radyolojik ayırıcı tanısında yaş, kemik içindeki yerleşim, büyüme hızı, matriks mineralizasyonu, soliter/multipl olması gibi kriterler önem taşımaktadır. Bu derlemede sık görülen primer kemik tümörleri ve metastatik kemik lezyonlarının radyolojik görüntüleme bulguları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kemik tümörleri, metastaz, radyolojik görüntüleme

Abstract

Primary tumors of the bone are very rare lesions. Metastatic bone lesions and benign bone tumors are more common than primary malignant bone tumors. In the radiological differential diagnosis of lesions detected in the bone, criteria such as age, localization in the bone, growth rate, matrix mineralization, being solitary/multiple are important. In this review, radiological imaging findings of common primary bone tumors and metastatic bone lesions are presented.

Keywords: Bone tumors, metastasis, radiological imaging

Giriş

Primer kemik tümörleri oldukça nadir görülen lezyonlardır. Metastatik kemik lezyonları, hematolojik malignitelere bağlı (multipl miyelom, lenfoma, lösemi) kemik tutulumu, benign kemik tümörleri ve tümör taklitçileri (kemik kistleri, non-ossifiyan fibroma, fibröz displazi, Paget hastalığı) primer malign kemik tümörlerinden daha yaygın olarak görülmektedir (1,2). Primer malign kemik tümörleri F-18 florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) incelemede FDG tutulumu gösterirler. Malign lezyonların genel olarak benign lezyonlara göre daha yüksek FDG tutuluşu gösteren bir spektrumu

mevcuttur. Literatürde bazı benign kemik tümörlerinin malign lezyonlara benzer ya da yüksek FDG tutuluşu gösterdiği bildirilmiştir. Bu lezyonlar arasında dev hücreli tümör, kondroblastom, osteoblastom, osteoid osteom, Langerhans hücreli histiyositoz, kondromiksoid fibromlar, Brown tümörler, fibröz displaziler, fibroksantomlar (özellikle non-ossifiyan fibrom) ve anevrizmal kemik kistleri yer almaktadır (3,4,5,6). Bu nedenle kemik lezyonlarının radyolojik görüntüleme bulgularının tanımlanması ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. Hasta yaşı, lezyonun iskelet sistemindeki lokalizasyonu, kemik korteks ya da medulla yerleşimi, matriks mineralizasyon tipi, periost reaksiyonu, büyüme paterni ve hızı, tek ya da multipl lezyon özelliklerine göre

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Görev. İpek Tamsel, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 533 2341124 **E-posta:** ipektamsel@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3629-2386

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

radyolojik ön tanı yapılabilir, bazı lezyonlarda ise biyopsi ile histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Bu derlemede sık rastlanan primer kemik tümörleri ile metastatik kemik lezyonlarının radyolojik görüntüleme bulguları literatür eşliğinde sunulmuştur.

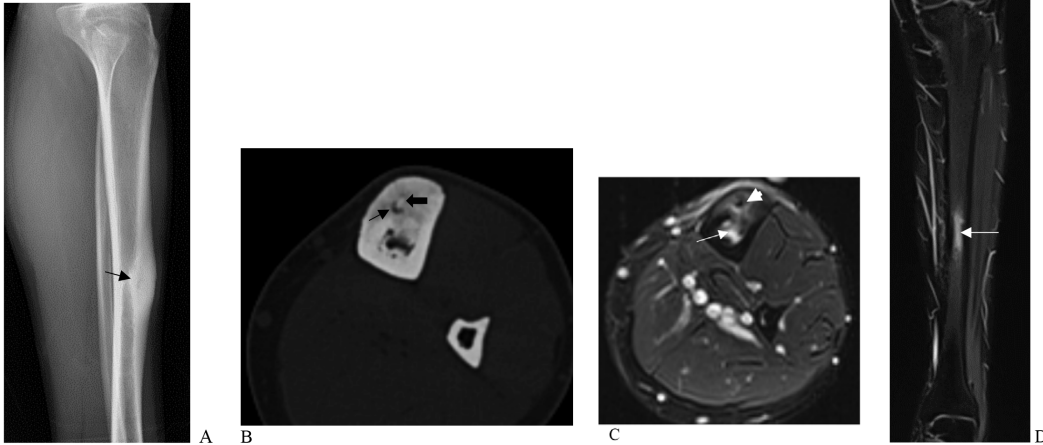
Benign Kemik Tümörleri

Osteoid Osteoma: Kemik oluşturan (osteojenik) tümör grubunda yer alır. Genellikle 5-25 yaşlar arasında ve erkeklerde daha sıktır. Klinik olarak geceleri artan ve salisilatlarla iyi yanıt veren ağrı ile karakterizedir. Uzun kemiklerde diyafizer ya da metafizer alanda, kortikal yerleşimli lezyonlardır. Fibrovasküler stroma ile çevrelenmiş osteoid, osteoblast ve immatür kemikten oluşan nidus lezyon için karakteristiktir. Direkt grafi ve BT görüntülemelerde kortikal kalınlaşma ve reaktif skleroz alanı içinde radyolüsen nidus izlenir. Nidus santralinde osteoid matriks kalsifikasyonu görülebilir. Manyetik rezonans (MR) incelemede T1 ağırlıklı görüntülerde nidus düşük sinyalli, çevresindeki skleroz sinyalsiz olarak izlenir. Nidus komşuluğundaki medüller kemikte ve çevre yumuşak doku planlarında gelişen ödeme bağlı (nidusun prostaglandin E2 ve prostasiklin salgılaması sonucu vazodilatasyon ve lokal inflamasyona bağlı) T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal görülür (Şekil 1). Kontrast madde verilmesi ardından nidusta belirgin kontrast parlaklaşması izlenir (7,8,9).

Osteoblastom: Osteoid osteoma ile benzer histolojik özellikte olup nadir (<%1) bir tümördür. Osteoid osteoma ile ayırıcı tanısı boyutunun 2 cm üzerinde olmasıdır.

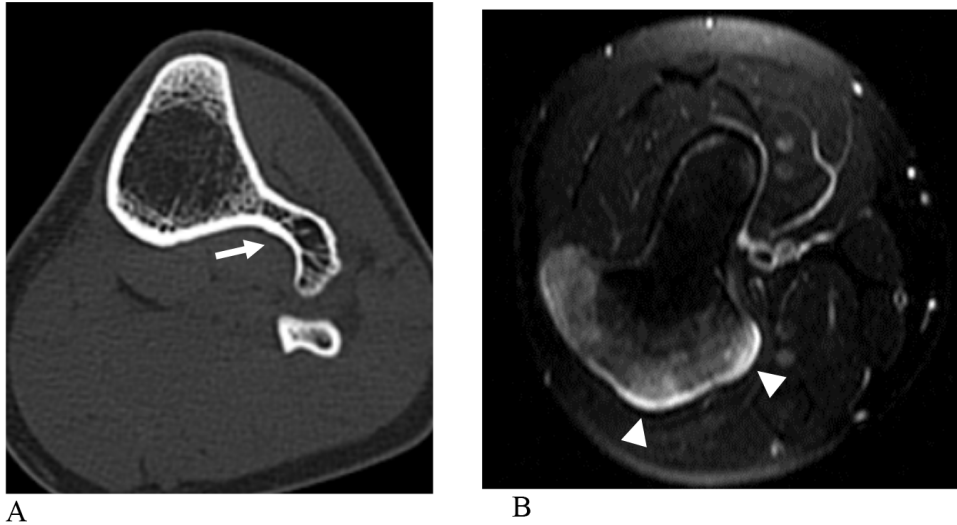
Sıklıkla omurga (%40-50) ve uzun kemik yerleşimlidir. Vertebra tutuluşunda posterior elemanlarda matriks kalsifikasyonu içeren ekspansil bir lezyon olarak izlenir. Genellikle yumuşak doku uzanımı göstermesi nedeniyle lokal agresif tümörler arasında yer alır. BT incelemede lezyon boyut, kemik ve yumuşak doku uzanımı değerlendirilir. MR görüntülemelerde lezyon çevresinde osteoid osteomaya göre daha az kemik iliği ödemi bulunur (10,11).

Osteokondrom (Ekzostoz): Kıkırdak kökenli olup, benign kemik lezyonları arasında en sık rastlanan tümördür. Genellikle 10-30 yaşlar arasında görülür. Ağrısız ve yavaş büyüyen şişlik ile semptom verir. Ağrı şikayeti kırık, deformite, bursit ve sinir bası bulguları varlığında görülür. Tek ya da multipl (herediter multipl ekzostoz) olabilir. En sık alt ekstremitelerde femur yerleşimlidir. Osteokondromlar kemik korteks ve medullası ile devamlılık gösteren, üzerinde kıkırdak (hiyalin) şapka bulunan lezyonlardır. Direkt grafi ve BT incelemede metafizer ya da metafizo-diyafizer, saplı ya da geniş tabanlı, korteks ve medulla ile devamlılık gösteren kemik çıkıntı şeklinde izlenir (Şekil 2A). BT inceleme tarsal ve yassı kemik yerleşimli lezyonlarda tanıya yardımcıdır. MR incelemede kıkırdak şapka T2 ağırlıklı görüntüde hiyalin kıkırdak nedeniyle yüksek sinyalli olarak izlenir (Şekil 2B). Kıkırdak şapka kalınlığının >2 cm, konturlarında düzensizlik, fragmentasyon ve sinyal heterojenitesi malign transformasyon açısından anlamlı kabul edilmektedir (12,13,14).



Şekil 1. Osteoid osteom. A. Lateral grafide tibia anterior kortekste fokal kalınlaşma, bu alan içinde radyolüsen nidus (siyah ok) izlenmekte, B. Aksiyel BT kesitinde kortikal kalınlaşma ve reaktif skleroz alanı içinde hipodens nidus (ok) ve nidus santral bölümünde osteoid matriks kalsifikasyonu (kalın ok) mevcuttur, C. Yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel MR görüntüde nidus santralinde kalsifikasyona ait sinyalsiz odak (ok başı), komşu medüller kemikte ödeme (ok) izlenmektedir, D. Koronal yağ baskılı T2 ağırlıklı sekansta osteoid osteoma komşuluğunda medüller kemik iliği ödemeine ait yüksek sinyal (ok)

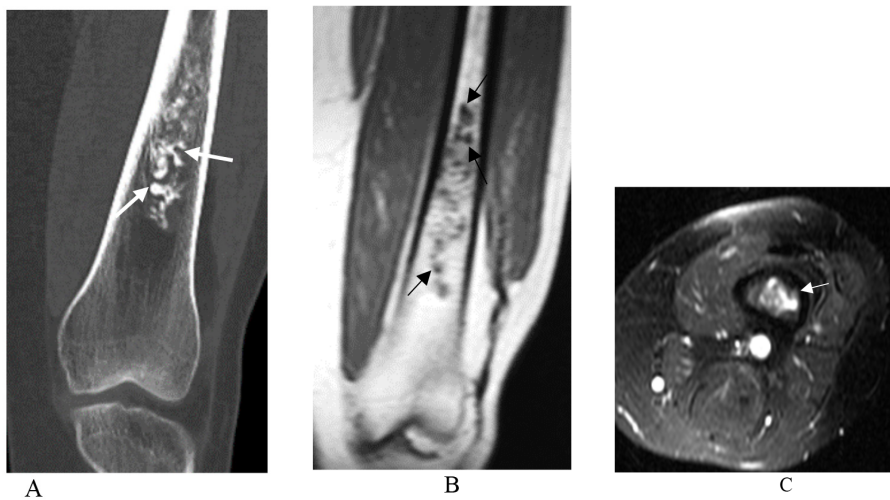
MR: Manyetik rezonans



Şekil 2. Osteokondrom. A. Aksiyel planda BT kesitinde tibia lateralinde korteks ve medüller kemik ile devamlılık gösteren saplı osteokondrom (ok) izlenmekte. B. Femur diafizine yönelik aksiyel plan yağ baskılı T2 ağırlıklı MR görüntüde osteokondromu çevreleyen kıkırdak şapkaya ait yüksek sinyal (ok başı).

Enkondrom: Kıkırdak (hiyalin) kökenli olup, kemikte medulla yerleşimli bir tümördür. Genellikle 2.-4. dekatlar arasında görülür. Sıklıkla el ve ayak kısa tübüler kemikleri, proksimal humerus, distal femur ve proksimal tibiada yerleşim gösterir. Direkt grafide uzun kemiklerde metafiz ya da diyafizer yerleşimli, matriks kalsifikasyonu (noktasal, ince tüysü, halka veya yay biçiminde) içeren radyolüsen lezyonlardır. Komşuluğundaki kortikal kemikte

endosteal çentiklemeye neden olabilir. BT inceleme kıkırdak matriks ve endosteal çentiklenmenin daha iyi değerlendirilmesi için kullanılır. MR görüntülemeye, hiyalin kıkırdak T1 ağırlıklı görüntüde düşük veya ara sinyalli, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli izlenir. Lezyon içerisinde septasyonlar düşük sinyalli, kalsifiye kıkırdak matriks ise noktasal veya yay şeklinde sinyalsiz odaklar şeklinde görüntülenir (Şekil 3). Kontrastlı MR



Şekil 3. Enkondrom. A. Koronal planda BT reformat kesitinde femur distalinde medüller kemik içinde noktasal ve yay şeklinde kıkırdak matriks mineralizasyonu (ok) içeren enkondrom izlenmektedir. B. T1 ağırlıklı koronal MR görüntüde lobule konturlu düşük sinyalli lezyon, kalsifiye matrikse ait sinyalsiz odaklar (ok başı) mevcuttur. C. Yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel görüntüde kıkırdak matrise bağlı yüksek sinyalli (ok) izlenmektedir

MR: Manyetik rezonans, BT: Bilgisayarlı tomografi

incelemede periferik ve septal kontrast parlaklaşması tipiktir (12,13).

Kondroblastom: Epifiz veya apofizer yerleşim gösteren nadir bir kırıktdak tümördür. En sık (%75-80) uzun kemiklerde (femur, tibia ve humerus), ikinci sıklıkta ayak (talus, kalkaneus ve küboid) kemiklerinde izlenir. On-25 yaşlar arasında ve erkeklerde daha sıktır. Ağrı, şişlik ve lokal hassasiyet ile semptom verirler. Direkt grafide epifizer yerleşimli, iyi sınırlı, ince sklerotik kenarlı, radyolüsen lezyon şeklinde izlenir. Kondroblastomlarda %25-30 oranında matriks kalsifikasyonu izlenebilir (Şekil 4). MR incelemede T1 ağırlıklı görüntülerde ara sinyalli, T2 ağırlıklı görüntülerde iç yapısındaki immatür kırıktdak, kalsifikasyon ve hemosiderin nedeni ile düşük sinyalli olarak izlenir. En karakteristik özelliği, lezyon komşuluğunda kemik iliği ödemi bulunmasıdır. Periostal kalınlaşma, yumuşak doku ödemi ve komşu eklemde sinovit bulguları sıklıkla eşlik eder (12,13,15).

Dev Hücreli Tümör (Osteoklastom): Osteoklastik dev hücreden zengin, benign lokal agresif bir tümör olarak tanımlanmıştır. Genellikle 2.-3. dekatlarda ve kadınlarda görülmektedir. En sık distal femur, proksimal tibia ve distal radiusta izlenir. Uzun kemikte büyüme kırıktdağına komşu metafizer bölümden başlayarak epifizyal subkondral alana doğru uzanır. Direkt grafide ekzantrik yerleşimli, non-sklerotik kenarlı, iyi sınırlı radyolüsen lezyon olarak izlenir. Kortikal incelme, ekspansiyon, daha agresif olan lezyonlarda kortikal harabiyet ve yumuşak doku uzanımı mevcuttur. MR incelemede T1 ağırlıklı görüntülerde düşük veya ara sinyal, T2 ağırlıklı görüntülerde düşük ve yüksek sinyal içeren heterojen sinyal özellikleri gösterir. Lezyon içindeki hemosiderine bağlı düşük sinyal özellikle gradient eko sekanslarda

daha belirgindir. Olgularda %3-5 oranda akciğer metastazı bildirilmiştir (16,17,18).

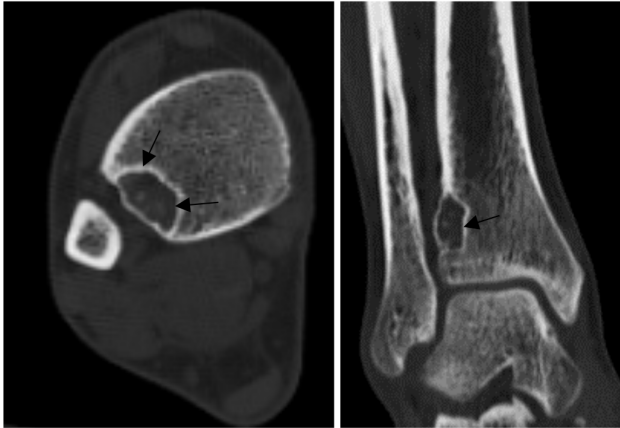
Fibrosantomlar: Büyüme döneminde gelişen uzun kemiklerin metafizlerinde yerleşimli, fibröz doku orijinli lezyonlardır. Fibröz kortikal defekt (<3 cm) ve non-ossifiyan fibromlar (>3 cm) bu grupta yer alır. Genellikle yaşamın ilk iki dekatında ve erkeklerde sıktır. Erişkin döneme kadar küçük lezyonlar spontan kaybolabilir ya da ossifikasyon gösterebilir. Distal femur, proksimal ve distal tibia en sık yerleşim yeridir. Metafizer veya metadiyafizer bölgede uzun eksen kemik diafizine paraleldir. Direkt grafi ve BT incelemede korteks komşuluğunda, oval şekilli, sklerotik kenar özelliğine sahip iyi sınırlı osteolitik görünümdedir (Şekil 5). MR incelemede T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde fibröz içeriğine bağlı olarak düşük sinyalli iyi sınırlı lezyonlar şeklinde izlenir (19,20).

Fibröz Displazi: *GNAS1* gen mutasyonunun sebep olduğu osteoblast farklılaşması ve olgunlaşmasındaki lokal defekt sonucu normal kemik yerini büyük fibröz stroma ile olgunlaşmamış kemik adalarının almasına bağlı gelişir. Klasik radyolojik bulgusu olan "buzlu cam" görünümünü olgunlaşma gösterememiş ossöz doku ve fibröz stroma oluşturur. Uzun kemik metafiz ya da metafizodiyafizer bölümünde medüller alanda santral yerleşimlidir. Monostotik ve poliostotik (%20-30) formda izlenebilir. Olguların çoğu 30 yaş altında, kadın ve erkek eşit sıklıkta görülür. En sık femur proksimali, tibia, kalvaryl, fasyal kemikler ve kostalarda izlenir. Direkt grafi ve BT incelemede skleroze, iyi sınırlı, ılımlı ekspansiyona neden olan buzlu cam görünümü tipiktir (Şekil 6). Komşuluğundaki kortekste incelme ve endosteal çentiklenmeye neden olabilir. MR incelemede fibröz displazi iç yapısındaki kistik ve solid komponentlere



Şekil 4. Kondroblastom. A. Ön- arka diz grafisinde tibial plato medial kesiminde epifizer alanda sınır özellikleri silik radyolüsen lezyon (siyah ok), B koronal C aksiyel planda BT kesitinde epifizer yerleşimli non-sklerotik kenarlı litik lezyon ve içerisinde az sayıda kırıktdak matrikse ait kalsifikasyon odakları (ok) mevcuttur

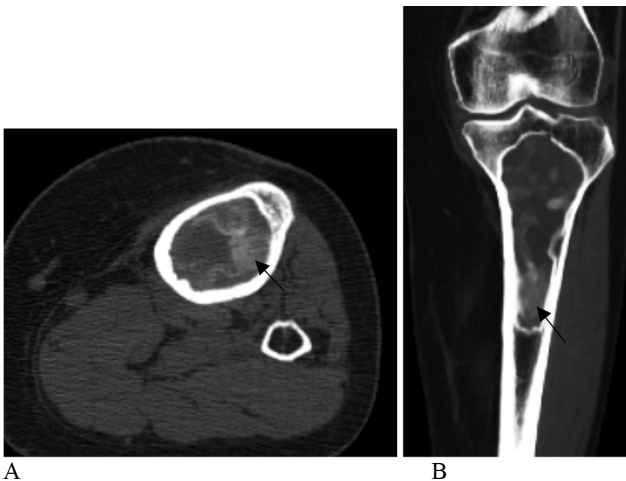
BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 5. Fibroksantom. A. Aksiyel, B. Koronal BT kesitinde tibia lateral korteks komşuluğunda skleroze kenarlı hipodens lezyon (ok), kortekste belirgin incelmeye neden olmaktadır
BT: Bilgisayarlı tomografi

bağlı olarak heterojen sinyal özelliği gösterir. T1 ağırlıklı görüntülerde medullada sinyal azalması, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen ara ve yüksek (kistik komponente bağlı) sinyalli alanlar şeklinde izlenir (19).

Anevrizmal Kemik Kisti: İç yapısı kan ile dolu kavernöz boşluklardan oluşan multiloküle, ekspansil karakterde, hızlı büyüme gösteren tümör benzeri kemik lezyonudur. Osteoblastom, kondroblastom ve dev hücreli tümör zemininde sekonder (%30) gelişebilmektedir.



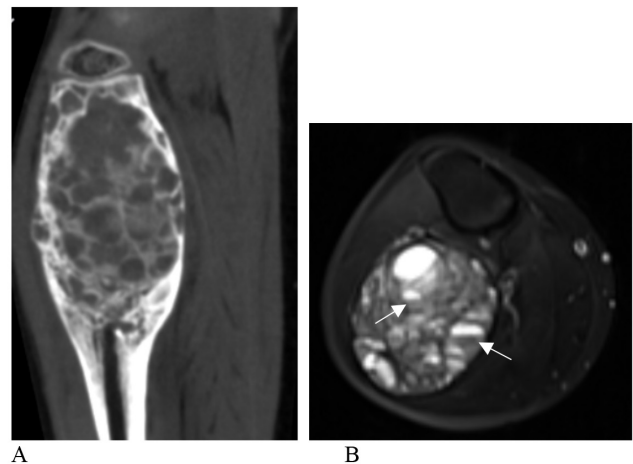
Şekil 6. Fibröz displazi. A. Aksiyel, B. Koronal planda BT kesitinde tibia proksimal diafizinde skleroze kenarlı, medüller kavitede fibröz doku ve immatür ossöz dokuya bağlı tipik buzlu cam dansitesi (siyah ok) izlenmektedir

BT: Bilgisayarlı tomografi

Genellikle yaşamın ilk 2 dekatında ve kadınlarda biraz daha sık görülür. Distal femur, proksimal tibia ve fibula en sık tutulan kemiklerdir. Ayrıca vertebralar (posterior elemanlar) ve pelvik kemiklerde izlenebilir. Uzun kemiklerde metafizer ve ekzantrik lokalizasyonda izlenir. Direkt grafide ekzantrik yerleşimli, kemiği adeta balon gibi şişiren ve içi sabun köpüğü benzeri görünümde radyolüsen lezyon olarak izlenir. BT incelemede komşu kortekste ileri derecede incelmeye, lezyon çevresi ince kabuk şeklinde kemik veya fibröz periosttan oluşan dansite değişikliği görüntülenir. MR incelemede multiloküle kistik sinyal özellikleri gösteren yapılar, sıvı-sıvı seviyelenmeleri ve ince septasyonlar izlenir (Şekil 7). Septasyonlar kontrast madde verilmesi ardından parlaklaşma gösterir. Tanımlanan sıvı-sıvı seviyelenmesi AKK dışında diğer (basit kemik kisti, dev hücreli tümör, kondroblastom ve telenjiektatik osteosarkom) lezyonlarda da görülebilir (21,22,23).

Malign Kemik Tümörleri

Osteosarkom: Tümöral immatür kemik ve malign osteoid doku oluşumu ile karakterize osteojenik kökenli, en sık primer malign kemik tümürüdür (24). En sık 10-20 yaşlar arasında ve erkeklerde izlenir, ikinci pik ise 60 yaş üzeridir. Osteosarkomlar uzun kemiklerin metafizlerinde yerleşim gösterir. En sık distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusta izlenir. Kemikteki yerleşimine göre intramedüller (konvansiyonel, telenjiektatik,



Şekil 7. Anevrizmal kemik kisti. A. Koronal BT kesitinde fibulada belirgin ekspansil multiloküle görünümde, kortekste incelmeye neden olan litik lezyon şeklinde izlenmekte, B. Yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel MR görüntüde fibulada multiloküle, sıvı- sıvı seviyelenmeleri (ok) ve hemorajik sinyal içeren kistik kitlesel oluşum olarak izlenir

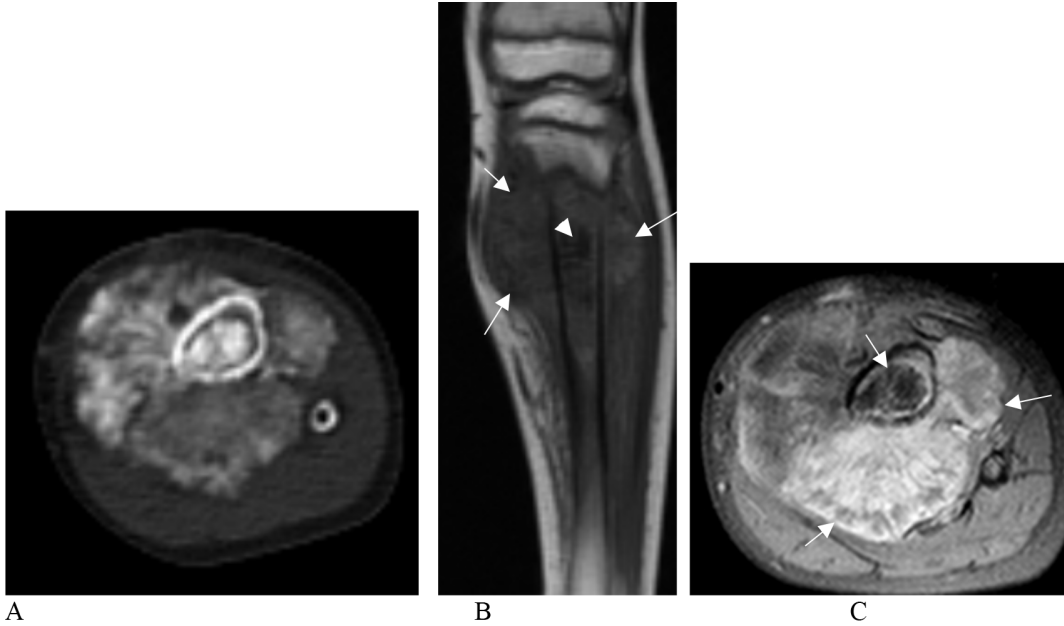
BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

küçük hücreli osteosarkom ve nadir diğer tipler) ve yüzey (parosteal, periostal, intrakortikal) osteosarkomu şeklinde sınıflandırılır. Konvansiyonel osteosarkom tüm osteosarkom olgularında en sık (%75) rastlanan tipidir. Direkt grafide miks, osteolitik ve sklerotik olmak üzere üç şekilde izlenir. Sklerotik tip medüllada kötü sınırlı, uniform olmayan yoğun artmış dansite ve eşlik eden periost reaksiyonu (ışınsal ya da Codman üçgeni) ile karakterizedir. Osteolitik tipte kötü sınırlı permeatif patern izlenirken, eşlik eden korteks harabiyeti ve yumuşak doku komponenti görülebilir. Tümörün evrelemesi (tümörün kemik içi ve dışı uzanımın belirlenmesi, skip lezyon ile metastaz varlığı) tedavi planlamasında önem taşımaktadır. MR incelemede osteosarkomlar T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli, T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen yüksek sinyalli izlenir (Şekil 8). Ekstramedüller uzanım, komşu eklem, damar-sinir paketi ve kas planlarına invazyonun değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Telenjiektatik osteosarkomlar nadir (%5) olarak görülürler. Görüntülemeye osteolitik destrüktif karakterde, yumuşak doku komponenti ve agresif periost reaksiyonu izlenir. MR incelemede anevrizmal kemik kisti ile benzer hemorajik sıvı- sıvı seviyelenmeleri ve solid komponent içerir. Telenjiektatik osteosarkomlarda

matriks mineralizasyonu klasik tipe göre çok daha azdır (25,26,27).

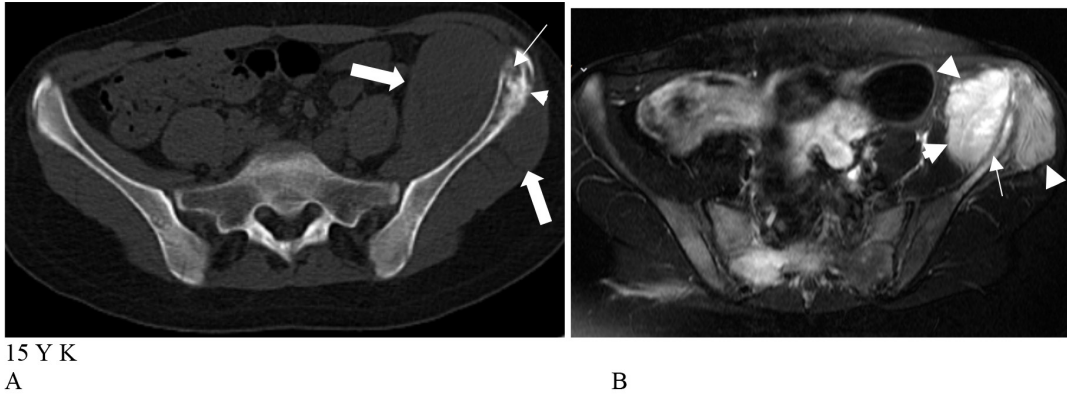
Ewing Sarkom: Çocukluk döneminde osteosarkomdan sonra 2. sıklıkta görülen malign kemik tümörüdür. Patolojik olarak yuvarlak hücreli mezenkimal grupta yer alır. Erkeklerde ve 10-20 yaşlar arasında sık görülür. Ewing sarkomlar en sık pelvis, uzun kemik diyafizi (femur ve tibia), kosta ve skapula yerleşimlidir. Direkt grafide permeatif veya güve yeniği şeklinde osteolitik patern izlenir. Kortekste destrüksiyon, tabakalı periostal kalınlaşma ve yumuşak doku kitlesi eşlik eder. Tümör evrelemesi ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde direkt grafiden sonra seçilecek inceleme yöntemi MR görüntülemesidir. MR incelemede Ewing sarkomlar T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli izlenir. Kemiği çevreleyen yumuşak doku komponenti belirgindir (Şekil 9). Klinik ve direkt grafide benzer bulgular veren osteomyelit ile ayırıcı tanısı çoğu zaman biyopsi ile yapılmaktadır (28,29).

Kondrosarkom: Kıkırdak matriks kökenli olup, üçüncü sıklıkta görülen malign kemik tümörüdür. Primer ya da sekonder (enkondrom veya osteokondrom zemininde) formda gelişebilir. Kemikte yerleşimine göre santral,



Şekil 8. Osteosarkom. A. Aksiyel planda BT kesitinde tibiada medulla ve çevre yumuşak doku planlarında osteoid matriks oluşturan sklerotik tipte hiperdens lezyon izlenmekte, B. Koronal planda T1 ağırlıklı MR görüntüde tibiada metafizer alanda diafize doğru uzanan yağlı kemik iliğinde silinmeye neden olan düşük sinyalli lezyon, içinde osteoid matriks kalsifikasyonuna ait sinyalsiz odaklar (ok başı) ve kemiği çevreleyen yumuşak doku kitlesi (ok), C. Postkontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı aksiyel görüntüde medüller alan ve yumuşak doku komponentinde heterojen kontrast parlaklaşması izlenmekte

BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans



15 Y K
A

B

Şekil 9. Ewing sarkom. A. Aksiyel BT kesitinde sol iliak kanatta kötü sınırlı litik alanlar (ok), periost reaksiyonu (ok başı), kemik çevresinde yumuşak doku komponenti (kalın ok) mevcut, B. Yağ baskılı T2 ağırlıklı MR görüntüde sol iliak kanatta medüller kemikte yüksek sinyalli lezyon (ok), kemiği çevreleyen yumuşak doku komponenti (ok başı) izlenmektedir

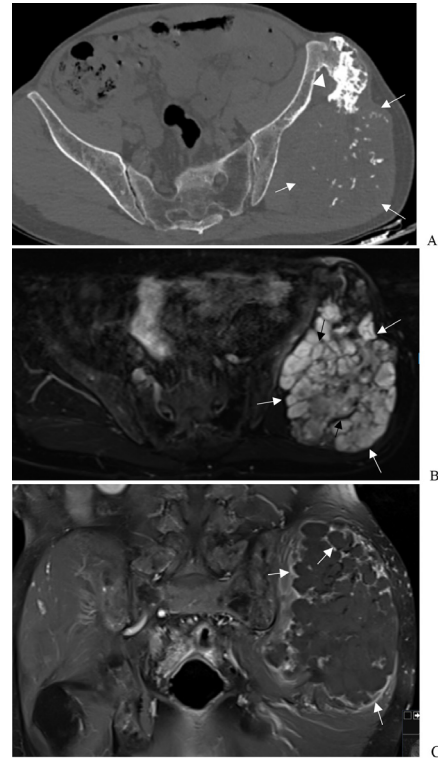
BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

periferik ve jukstakortikal (periostal) tipleri mevcuttur. Sıklıkla 4.-5. dekatlarda ve erkeklerde görülür. Santral kondrosarkomlar uzun kemik metafizer veya meta-diayfizer yerleşimlidir. Direkt grafide intramedüller alanda kötü sınırlı, halka-yay biçiminde matriks mineralizasyonu içeren litik lezyon şeklinde izlenir. Kortikal düzensizlik ve endosteal çanaklaşmaya yol açabilir. Agresif lezyonlarda kortikal destrüksiyon ve yumuşak doku komponenti görülür. BT incelemede kıkırdak matriks kalsifikasyonu ile endosteal çentiklenme daha iyi görüntülenir. MR incelemede kondrosarkomlar T1 ağırlıklı görüntülerde lobüler konturlu, kasa göre daha düşük, T2 ağırlıklı görüntülerde hiyalin kıkırdağa bağlı yüksek sinyalli izlenir. Lezyon içinde sinyalsiz kalsifikasyon odakları ve düşük sinyalli septasyonlar bulunur. Kontrastlı görüntülerde halka-yay biçiminde periferik ve septal parlaklaşma görülür (Şekil 10). Endosteal çentiklenmenin korteks kalınlığının $>2/3$, tümör boyutunun >5 cm, erken septal ve periferik kontrast parlaklaşma daha çok grade 1 kondrosarkom lehine düşünölmelidir (30,31).

Kemik Metastazları

Metastatik lezyonlar iskelet sisteminin en sık görülen malign hastalığıdır. Tümör hücrelerinin vasküler yapılar (genellikle venöz sistem) aracılığı ile taşınması sonucu gelişmektedir. Kanlanmanın fazla olması nedeniyle vertebral, pelvis, kostalar ve uzun kemik proksimal kesimleri başlıca metastatik tutulum yerleridir (32,33).

Erişkinlerde kemik metastazları sıklıkla prostat, meme, akciğer, tiroid ve böbrek maligniteleri kaynaklıdır. Çocukluk döneminde ise metastatik lezyonların çoğunluğunu nöroblastomlar ve lösemiler



Şekil 10. Kondrosarkom. A. Aksiyel BT kesitinde sol iliak kanatta osteokondrom (ok başı) zemininde gelişmiş kondrosarkoma ait kıkırdak matriks kalsifikasyonu içeren yumuşak doku lezyonu izlenmekte (ok), B. Yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel MR görüntüde sol iliak kanat posterior komşuluğunda lobüle konturlu, kıkırdak matrikse ait yüksek sinyalli (ok) kitle lezyonu, iç yapısında düşük sinyalli septasyonlar (siyah ok) mevcut, C. Yağ baskılı T1 ağırlıklı koronal plan kontrastlı MR görüntüde kitlede periferik ve septal kontrast parlaklaşmaları izlenmektedir

BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

oluşturmaktadır. “Osteotropik” tümörler olarak adlandırılan meme ve prostat kanserleri sıklıkla kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Serviks, endometrium, mesane ve gastrointestinal kaynaklı olan tümörler nadiren kemik metastazına neden olurlar (33,34,35).

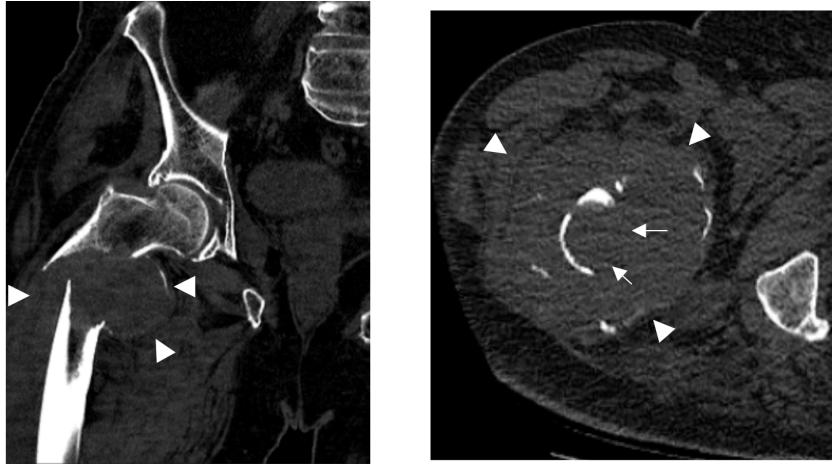
Kemik metastazları osteoblastik (kemik oluşturan), litik (kemik yıkıcı) ya da miks karakterde olabilir. Litik metastazlar daha agresif, sklerotik metastazlar ise daha yavaş progresyon gösterir.

Direkt grafi kemik ağrısı olan hastalarda ilk görüntüleme yöntemidir. Direkt grafide metastazlar litik, blastik, mikst (litik- blastik) tipte olmak üzere farklı radyografik paternlerde görülebilir. Genellikle coğrafik, güve yeniği ya da permeatif tipte litik patern izlenir. Meme ve akciğer kanserleri en sık litik metastaz yapan tümörlerdir. “Blow-out” olarak adlandırılan kemiği destrükte ederek yumuşak dokuya uzanan metastazlar

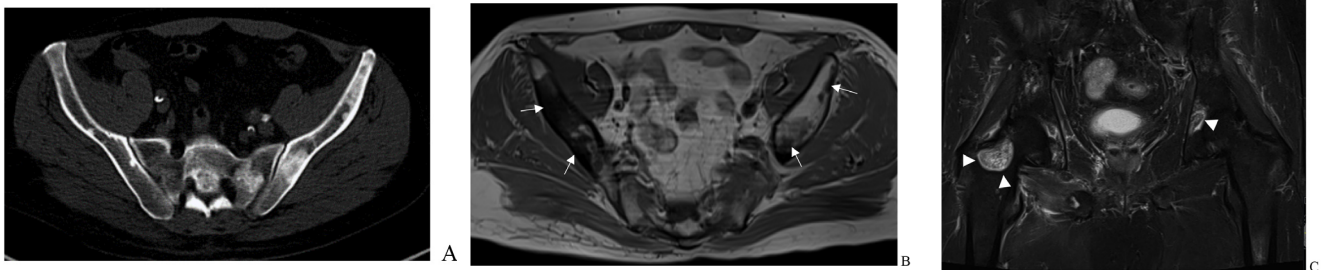
renal hücreli ve tiroid kansinmaları için tanımlanmıştır (Şekil 11). Osteoblastik metastazlar genellikle prostat kansinomlarında görülür (Şekil 12). Karsinoid tümör, medulloblastom, meme ve küçük hücreli akciğer kansinomlarında da blastik metastaz izlenebilir (33,34).

Bilgisayarlı tomografi, kortikal ve trabeküler kemik çözünürlüğünün direkt grafiye kıyasla daha üstün olması nedeniyle radyografide izlenemeyen kemik metastazlarının tanısında rol oynar. Kemik metastazları tanısında BT'nin duyarlılığının kemik sintigrafisi ile kıyaslandığında daha düşük olduğu (duyarlılık %77) bildirilmiştir (36).

MR görüntüleme kemik iliği tutulumunun gösterilmesinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Ayrıca yumuşak doku ve eklem uzanımı, spinal kord - sinir basısının gösterilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. Kemik



Şekil 11. Tiroid Ca tanılı olguda litik metastaz ve patolojik fraktür, A. koronal B aksiyel plan BT kesitte femur proksimal diafizinde patolojik fraktüre neden olan, korteksi destrükte (ok) ederek geniş yumuşak doku komponenti bulunan litik metastatik kitle lezyonu (ok başı) BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 12. Prostat kansinomu tanılı olguda osteoblastik metastazlar. A. Aksiyel BT kesitinde iliak kanatlar ve sacrum sol lateral kesiminde osteoblastik hiperdens metastazlar, B. T1 ağırlıklı MR görüntüde iliak kanatlarda düşük sinyalli metastaz alanları (ok), C. Aynı hastaya ait koronal plan yağ baskılı T2 ağırlıklı MR görüntüde sağ femur boynu ve sol asetabulumda metastaz odakları çevresinde yüksek sinyalli halo işareti (ok başı) izlenmektedir

BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

metastazlarının tanısında MR inceleme duyarlılığı FDG-PET/BT ile benzer, BT veya kemik sintigrafisine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (36). Tümör hücreleri yağlı kemik iliğinin yerini alarak T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli izlenir. Hemoraji veya melanin (malign melanom) varlığında ise metastatik lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliği gösterirler. T2 ağırlıklı görüntülerde litik lezyonlar yüksek sinyalli, blastik lezyonlar ise kemik iliğine göre düşük veya eş sinyalli izlenir. Osteoblastik metastazların çevresinde T2 ağırlıklı görüntüleme çevresel sinyal artışı (halo işareti) tipik olarak tanımlanmıştır (Şekil 12C). Dinamik kontrastlı MR incelemede, lezyonlar hızlı kontrast tutulumu ve erken kontrast yıkanması gösterirler (37).

Sonuç

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde öncelikle direkt grafi olmak üzere radyolojik görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile kemik lezyonlarının matriks (osteoid/kondroid/fibröz matriks) özellikleri değerlendirilerek tümörün orjin aldığı histolojik tipi ortaya konabilmektedir. Primer ve metastatik kemik tümörlerinde lezyonun iç yapısı, kenar özellikleri, korteks ya da medulla yerleşimi, periost reaksiyon tipi, lezyon sayısı ve komşu yumuşak doku değişiklikleri gibi radyolojik özellikler tanıya yaklaşım ile tümör davranışının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.

Kaynaklar

- Rajiah P, Iwasan H, Sundaram M. Imaging of primary malignant bone tumors (nonhematological). *Radiol Clin North Am* 2011;49:1135-1161.
- Dorman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995;75(Suppl 1):203-210.
- Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001;219:774-777.
- Tian R, Su M, Tian Y, et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009;38:451-458.
- Shin DS, Shon OJ, Han DS, Choi JH, Chun KA, Cho IH. The clinical efficacy of 18F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors. *Ann Nucl Med* 2008;22:603-609.
- Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE. FDG PET/CT of primary bone tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:W521-531.
- Iyer RS, Chapman T, Chew FS. Pediatric bone imaging: diagnostic imaging of osteoid osteoma. *AJR* 2012;198:1039-1052.
- Chai JW, Hong SH, Choi J, et al. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings. *RadioGraphics* 2010;30:737-749.
- Davies M, Cassar-Pullicino VN, Davies MA, et al. The diagnostic accuracy of MR imaging in osteoid osteoma. *Skeletal Radiol* 2002;31:559-569.
- Kroon HM, Schurmans J. Osteoblastoma: clinical and radiographic findings in 98 new cases. *Radiology* 1990;175:783-790.
- Cerase A, Priolo F. Skeletal benign bone forming lesions. *Eur J Radiol* 1998;27:91-97.
- Greenspan A. Benign tumors and tumor like lesions II: lesions of cartilaginous origin. In: Greenspan A, and Beltran J editors. *Orthopaedic imaging: a practical approach*, 6th ed. Philadelphia: Walters Kluwer Health; 2015. p.726-759.
- Douis H, Saifuddin A. The imaging of cartilaginous bone tumours. I. Benign lesions. *Skeletal Radiol* 2012;41:1195-1212.
- Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1407-1434.
- Xu H, Nugent D, Monforte HL, et al. Chondroblastoma of bone in the extremities: a multicentre retrospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:925-931.
- Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White EA, Matcuk GR. Giant cell tumor of bone: review, mimics and new developments in treatment. *RadioGraphics* 2013;33:197-211.
- Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumour of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:591-599.
- Stacy GS, Peabody T, Dixon LB. Mimics on radiography of giant cell tumor of bone. *AJR* 2003;181:1583-1589.
- Smith SE, Kransdorf MJ. Primary musculoskeletal tumors of fibrous origin. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4:73-88.
- Arkun R, Argin M. Pitfalls in MR imaging of musculoskeletal tumors. *Semin Musculoskelet Radiol* 2014;18:63-78.
- Mascard E, Gomez-Brouchet A, Lambot K. Bone cysts: unicameral and aneurismal bone cyst. *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101:S119-S127.
- Parman LM, Murphey MD. Alphabet soup: cystic lesions of bone. *Semin Musculoskelet Radiol* 2000;4:89-101.
- Sim F, Esther R, Wenger DE. Tumor-like lesions of bone. In: Szendroi M, Sim FH, editors. *Color atlas of clinical orthopedics*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 209-229.
- Kindblom LG. Bone tumors: epidemiology, classification, pathology. In: Davies AM, Sundaram M, James SL editors. *Imaging of bone tumors and tumor like lesions*. Berlin: Springer-Verlag; 2009. p.1-15.

25. Spina V, Montanari N, Romaglioni R. Malignant tumors of osteogenic matrix. *Eur J Radiol* 1998;27:S98-109.
26. Suresh S, Saifuddin A. Radiological appearances of appendicular osteosarcoma: a comprehensive pictorial review. *Clinical Radiology* 2007;62:314-323.
27. Saifuddin A. The accuracy of imaging in the local staging of appendicular osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2002;31:191-201.
28. Peersman B, Vanhoenacker FM, Heyman S, et al. Ewing's sarcoma: imaging features. *JBR-BTR* 2007;90:368-376.
29. Henninger B, Glodny B, Rudisch A, et al. Ewing sarcoma versus osteomyelitis: differential diagnosis with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2013;42:1097-1104.
30. Douis H, Saifuddin A. The imaging of cartilaginous bone tumors, II. Chondrosarcoma. *Skeletal Radiol* 2013;42:611-626.
31. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT, Gannon FH. Imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003;23:1245-1278.
32. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-593.
33. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 2015;7:202-211.
34. Mulligan ME, Flemming DJ, Murphey MD. Metastatic disease. In: Pope T, Bloem HL, Beltran J, Morrison WB, Wilson DJ. *Musculoskeletal imaging: Elsevier Health Sciences*; 2014.
35. Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol* 2010;7:400-409.
36. Yang HL, Liu T, Wang XM, Xu Y, Deng SM. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011;21:2604-2617.
37. Chen WT, Shih TT, Chen RC, et al. Blood perfusion of vertebral lesions evaluated with gadolinium-enhanced dynamic MRI: in comparison with compression fracture and metastasis. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:308-314.



Metabolik Kemik Hastalıklarında Radyonüklid Görüntüleme

Radionuclide Imaging in Metabolic Bone Diseases

© Gonca Kara Gedik

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Metabolik kemik hastalıkları kemik yapım ve yıkımının artışı ve buna ikincil olarak kemik sintigrafisinde artmış Tc-99m işaretli difosfonat tutulumunun görüldüğü, iskelet sisteminin yaygın biçimde etkilendiği bir grup hastalığı kapsar. Kemik sintigrafisinde izlenen artmış radyoaktif madde tutulumu, çoğunlukla artmış osteoblastik aktivite ve daha az olarak da artmış damarsal yapılanmaya ikincil olarak gelişir. Bu nedenle, tüm iskelet metabolizmasının fonksiyonel bir görüntülemesi olan kemik sintigrafisi; metabolik kemik hastalıklarının tanısında, komplikasyonların ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemede, kemik sintigrafisi ve diğer radyonüklid görüntüleme yöntemlerinin metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesindeki rolü anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kemik, metabolik hastalık, radyonüklid görüntüleme

Abstract

Metabolic bone diseases include a group of diseases in which the skeletal system is widely affected and increased bone formation and destruction with increased Tc-99m-marked diphosphonate uptake is observed in bone scintigraphy. Increased radioactive material uptake observed in bone scintigraphy mostly develops secondary to increased osteoblastic activity and less frequently increased vascular structure. Therefore, bone scintigraphy, a functional imaging of the entire skeletal metabolism plays an important role in the diagnosis of metabolic bone diseases, evaluation of complications and response to treatment. In this compilation, the role of bone scintigraphy and other radionuclide imaging methods in the evaluation of metabolic bone diseases is explained.

Keywords: Bone, metabolic disease, radionuclide imaging

Giriş

Metabolik kemik hastalıkları, kemik metabolizmasında yaygın ya da lokalize değişikliklere neden olan heterojen bir grup iskelet sistemi patolojilerini temsil eder. Bunlar çoğu zaman, biyokimyasal ve mikroskobik veya makroskobik morfolojik değişikliklerle birliktelik gösterir. Metabolik kemik hastalıklarının bazı özellikleri ya da komplikasyonları radyografik olarak gösterilebilirken kemik sintigrafisi; yüksek duyarlılığı nedeniyle tanıda, komplikasyonların saptanmasında ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde daha değerli olabilmektedir (1).

Herhangi bir hasara kemik dokusunun verdiği yanıt, hasarın tipinden bağımsız olarak, yeni kemik oluşumu ve artmış yeniden yapılanmayı içerir (2). Bu olay kemik sintigrafisine, ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu olarak yansır. Buna karşılık metabolik kemik hastalıklarında, kemik yapım ve yıkımı arasında genel bir dengesizlik mevcut olup, bu sürecin net etkisi sintigrafik görünümü belirler (2).

Metabolik kemik hastalıkları genel olarak kalsiyum metabolizmasındaki değişikliklerle bağlantılı olup pek çok metabolik kemik hastalığında mevcut olan artmış kemik yapım ve yıkımı, genellikle etkilenen kemikteki azalmış

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Gonca Kara Gedik, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

E-posta: goncakara@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4607-8615

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

kalsiyum içeriğiyle ilişkilidir (2). Kemik sintigrafisinde izlenen yaygın artmış radyoaktif madde tutulumu, bu artmış yapım ve yıkım sonucu gelişir (3). Kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m işaretli difosfonatlar, yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği bölgelere adsorbe olur ve aktif kemik mineralizasyonunun gözlemlendiği alanlara afiniteleri daha fazladır (1). Kemik sintigrafisi, yüksek duyarlılık ve tüm vücut görüntüleme kapasitesi nedeniyle metabolik kemik hastalıklarında kullanılmakta ve iskelet sistemini yaygın biçimde etkileyen bu hastalık grubunun fokal komplikasyonlarının değerlendirilmesinde, önemli bir rol oynamaktadır (3). Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve son zamanlarda kullanımı artan SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) gibi hibrid görüntüleme yöntemleri de kemik hastalıklarında kullanılmakta olup metabolik kemik hastalıklarında özellikle vertebral tutulumların değerlendirilmesinde planar görüntülemeye ek katkı sağlamaktadır (1). Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme yönteminin üstün kantitatif karakteristikleri sayesinde, kemiğe spesifik bir ajan olan Flor-18 (F-18) işaretli sodyum florid (NaF) ile gerçekleştirilen PET görüntüleme, metabolik kemik hastalıklarında kemik metabolizmasının farklı yönlerini yansıtan parametrelerin ölçümü ve monitorizasyonunda, faydalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda F-18 NaF PET/BT görüntülemesinde hesaplanan standartlaştırılmış tutulum değerinin (*standardized uptake value* - SUV) floridin kemik mineral yapısındaki net tutulumu ve osteoblastik aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (4). Osteoblastik aktiviteyi azaltan tedavilerin SUV değerlerindeki azalmayla korele olduğu bu nedenle SUV'nin metabolik kemik hastalıklarında tedavi yanıtının kantifikasyonunda kullanılabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda, PET görüntülemenin sağladığı kantitatif ve metabolik bilgi, manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi farklı anatomik yapıların ayırımı sağlayan bir modalite ile bir araya getirilerek PET-MR hibrid sistemleri geliştirilmiş, yüksek yumuşak doku kontrastı sayesinde kas iskelet sistemi hastalıklarının değerlendirilmesinde PET/BT'den daha çok tercih edilen bir yöntem olmuştur (4).

Kalsiyum ve kemik metabolizmasının regülasyonu kompleks ve multifaktöriyel olup, parathormon (PTH), kemik ve böbrek gibi iki ana hedef organa etki ederek bu mekanizmalarda önemli rol oynar (2). PTH'nin böbrekteki etkisi kalsiyum ve magnezyum geri emilimini artırmak ve fosfor geri emilimini azaltmaktır (2). Kemik dokuda ise PTH, osteoklastları aktive ederek kalsiyumun kana salınımına ve demineralizasyona neden olur (2). Vitamin D kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisini, en aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol

(kalsitriol) aracılığıyla gerçekleştirir. Kalsitriolun ana etkisi bağırsaktan ve böbrekten kalsiyum ve fosfor geri emilimini artırmaktır (2).

Metabolik Kemik Hastalıklarında Kemik Sintigrafisinde İzlenen Bulgular

Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisinde izlenen klasik görünüm, iskelet sisteminde difüz artmış radyoaktif madde tutulumudur (2). Kemik yapıların radyoaktif maddeye olan artmış aviditesi, ekskresyon için dolaşımda var olan ulaşılabilir radyofarmasötik azalmasına ve bu nedenle böbreklerin olduğundan daha düşük intansitede görüntülenmesine veya hiç görüntülenmemesine neden olur (2). İskelet sistemindeki difüz artmış radyoaktif madde tutulumuyla birlikte azalmış böbrek ve yumuşak doku aktivitesi nedeniyle bu iki yapı arasında gelişen yüksek kontrast, kemik sintigrafisinde klasik olarak "süper scan" paterni olarak adlandırılır (2). Bu nedenle metabolik kemik hastalığında kemik sintigrafisinin değerlendirilmesinde sadece kemik yapılar değil, yumuşak dokular, böbrekler ve mesane de gözden geçirilmelidir.

Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde izlenen diğer görünümeler şu şekilde sıralanabilir (3):

- Kalvaryum ve mandibulada artmış radyoaktif madde tutulumu (Şekil 1a);
- Kostakondral bileşelerde artmış radyoaktif madde tutulumu (tespih tanesi görünümü); manibrium sternide ve korpus sterninin lateral yüzlerinde artmış radyoaktif madde tutulumu (kravat işareti, Şekil 1a; bazı olgularda sternumda difüz tutulum yerine horizontal lineer tutulum paterni de görülebilir: çizgili kravat işareti).
- Periartriküler alanlarda, uzun kemiklerde ve aksiyel kemik yapılarında artmış radyoaktif madde tutulumu.
- Fraktür, psödofraktür ve brown tümörler gibi komplikasyonlar nedeniyle ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu.

Derlemenin bundan sonraki kısmında bazı metabolik hastalıklardan bahsedilmiş; bu hastalıklarda kemik sintigrafisi ve diğer radyonüklit görüntüleme yöntemlerinin hastalığın idaresindeki rolü tartışılmıştır.

Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi, hipofosfatemi ve hiperkalsemiyle sonuçlanan artmış PTH salınımı ile karakterize bir bozukluktur. Olguların %80'inde artmış PTH salınımının nedeni paratiroid adenomudur; daha nadiren bir ya da daha fazla bezde izlenen paratiroid

hiperplazisi sonucu gelişir (2). Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olmakla birlikte ilerlemiş olgularda peptik ülser, nefrolitiazis ve artmış kemik rezorbsiyonu görülebilir. Radyografik bulgular, bu hastalığın günümüzde artan oranda erken evrede saptanmasından dolayı genellikle normal olmakla birlikte, subperiostal kortikal rezorbsiyon ve osteopeni kemik surveylerde izlenebilir (2).

Tüm vücut kemik sintigrafisinde düşük düzeyde difüz artmış radyoaktif madde tutulumu, kemik ve yumuşak dokular arasında yüksek kontrast dikkati çekebilir ancak; sintigrafi normal olarak da izlenebilir. Bu nedenle primer hiperparatiroidinin tanısında kemik sintigrafisi rutin olarak kullanılmamaktadır. Kemik sintigrafisinde kalvaryum, sternum, mandibula ve büyük eklemlerin periartiküler kısımlarında izlenebilen artmış radyoaktif madde tutulumu, hiperparatiroidinin diğer formlarına göre primer hiperparatiroidide daha nadiren karşımıza çıkar. Metabolik kemik hastalıklarında kemik sintigrafisi ve radyografik görüntülemenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, primer hiperparatiroidi tanılı hastaların %50'sinde sintigrafi metabolik kemik hastalığını



Şekil 1. Yaygın kemik ağrısı, sağ el baş parmağı ve göğüs kafesi sol kesiminde şişlik şikayeti ile başvurmış, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle takip edilen 53 yaşında erkek hasta. Kemik sintigrafisinde anterior (a) ve posterior (b) görüntülerde kalvaryum, uzun kemiklerin kortikal kesimlerinde difüz; sağ 7. kosta ön yüzü ve sol pubik kemikte fokal (oklar) artmış radyoaktif madde tutulumu izlendi. Böbrekler ve mesane visualize edilemedi. F-18 FDG PET/BT görüntülemesinde (c), vertebral kolon, pelvik kemik yapıları ve apendiküler kemiklerin kortikal kesimlerinde artmış FDG saptandı. Ek olarak fokal artmış FDG tutulumları (oklar) izlendi; mesane ve böbreklerde FDG'nin eksresyonuna ait görünüm mevcut değildi

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

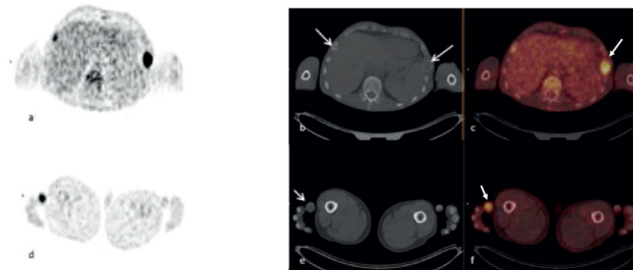
düşündürmüşken kemik survey, hastaların %21'inde primer hiperparatiroidi bulgularını göstermiştir (5).

Brown tümörler (osteitis fibroza sistika), bölgesel olarak kemik kaybının hızlı geliştiği, kaybedilen alanların aktif, vasküler ve çoğalmakta olan fibröz dokuyla tamamlandığı, neoplastik olmayıp hücresel tamir süreci sonucu gelişen lezyonlardır (2). İnsidansı primer hiperparatiroidide %3, sekonder hiperparatiroidide %1,5-1,7 olarak bildirilmektedir (6). Lezyon çevresindeki reaktif osteoblastik aktivite kemik sintigrafisinde genellikle fokal artmış radyoaktif madde tutulumuna neden olur (Şekil 1a, b) ancak lezyonun ekspansil karakteri sonucu azalmış tutulum da izlenebilir (2). Osteoklast benzeri dev hücre içeren Brown tümörlerde florodeoksiglukoz (FDG) PET/BT görüntülemesinde artmış FDG tutulumu izlenmekte olup (Şekil 1c, Şekil 2) monosit-makrofaj kökenli osteoklastların artmış intraselüler glukoz metabolizması, olası mekanizma olarak öne sürülmektedir (7,8).

Bazı hızlı ilerleyen agresif primer hiperparatiroidi olgularında hiperkalsemi nedeniyle kemik sintigrafisinde ektopik kalsifikasyonla uyumlu akciğer ve midede radyoaktif madde akümülyasyonları izlenebilir (3). Ancak ektopik kalsifikasyonun tanısız bir özellik olmadığı, sitotoksik ilaç kullanımı, malignansi ve hiperkalsemiye neden olan diğer durumlarda da görülebileceği akılda bulundurulmalıdır.

Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi, kronik renal yetmezlikle ilişkili hiperparatiroidi (sekonder veya tersiyer) ve osteomalazi gibi iki metabolik bozukluk sonucu iskelet sisteminde gelişen değişiklikleri kapsar. Kronik renal yetmezlik sonucu azalmış fosfat ekskresyonu, serum fosfat



Şekil 2. F-18 FDG PET/BT görüntülemenin transaksial PET (a, d), BT (b, e) ve füzyon (c, f) görüntüleri. BT görüntülerinde kostalar ve sağ el başparmakta litik lezyonlar (b-e, oklar); füzyon görüntülerinde bu bölgelerde artmış FDG tutulumları saptandı (c-f, oklar). Sağ el baş parmağından alınan biyopsi Brown tümör olarak rapor edildi

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

düzeyinde artışa neden olur. Bu durum, serum kalsiyum düzeyini düşürerek paratiroid bezlerini uyarılmasına ve bezlerden artmış PTH salınımıyla sonuçlanır. Osteomalazi ise, renal dokunun kaybı nedeniyle, 25-hidroksikolekalsiferolün kalsitriole dönüşmemesi ve bu nedenle serum kalsiyumunun azalması sonucu gelişir. Azalmış serum kalsiyumu, PTH salınımını artırır (2).

Renal osteodistrofide kemik yapılarında izlenen histolojik bozukluklar bir spektrum halinde izlenir ve günümüzde 3 ana tipe geliştiği düşünülmektedir: Yüksek yapım-yıkım, düşük yapım-yıkım ve mikst tip (2). Adinamik ya da aplastik kemik hastalığı ek tip olarak görülebilmekle birlikte bu histolojik tipin, düşük yapım-yıkımın uç varyantı olduğu düşünülmektedir (2). Kemik dokusunda yüksek yapım ve yıkımın görüldüğü form hastalığın en sık karşımıza çıkan tipidir ve kemik sintigrafisinde izlenen bulgular sekonder hiperparatiroidinin neden olduğu artmış kemik yapımı ve yıkımı sonucu gelişir. Sintigrafide kemik ve yumuşak dokular arasında yüksek bir kontrast mevcuttur, bulgular “süper scan” görünümü ile uygunluk gösterir (Şekil 1a, b). Kalvaryumda sütür hatlarında aşırı belirginleşmenin eşlik ettiği artmış radyoaktif madde tutulumu, beraberinde mandibula ve maske benzeri periorbital alanda izlenen artmış tutulumla birlikte, kemik sintigrafisinin renal osteodistrofi açısından patognomonik bulgularıdır (9). Kostakondral bölgelerde tesbih tanesi görünümü ve sternumda kravat işareti sıklıkla izlenir. Primer renal hastalığın iskelet maturasyonu üzerindeki etkisi “renal cücelik” olarak da adlandırılabilir ve bu hastalarda kemik sintigrafisinde uzun süreli epifiziyel radyoaktif madde akümüasyonu görülebilir (9). Mesane, renal yetmezlik nedeniyle visualize edilemeyebilir ve bu bulgu, renal osteodistrofinin yaygın metastatik hastalık ve diğer metabolik hastalıklar gibi “süper scan” görünümünün izlendiği diğer bozukluklardan ayrılmasına yardımcı olur (Şekil 1a, b). Brown tümör ve kistik lezyonlar nedeniyle asimetric görünümün izlendiği primer hiperparatiroidinin aksine, renal osteodistrofide kemik sintigrafisinde genellikle simetrik tutulum izlenmektedir. Ancak sekonder hiperparatiroidinin Brown tümör oluşumuna sebebiyet verebilmesi nedeniyle heterojen ve asimetric tutulumlarla da kendini gösterebilir. Düşük yapım-yıkımın görüldüğü tipte azalmış kemik yapım yıkımı ve kemik sintigrafisinde azalmış tutulumla neden olabilir. Diyaliz hastalarında izlenebilen adinamik kemik hastalığının geçmiş yıllarda alüminyum toksisitesi nedeniyle de gelişebileceği öne sürülmüş ancak fazla alüminyum depozisyonu olmayan hastalarda

da bu kemik hastalığının görülmesi ve günümüzde diyaliz solüsyonlarında alüminyum içeren fosfat bağlayıcılarının yerine kalsiyum tuzlarının kullanılması, bu durumun alüminyum tuzlarının artmış absorpsiyonu sonucu gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir (2). Bu tipin klinik önemi, diyaliz hastalarının günümüzdeki uzun yaşam seyri nedeniyle ileri yaşlarda olmaları, kemiğin fizyolojik mikrofraktürlere karşı verdiği yeniden modellenme cevabının yetersizliği nedeniyle gelişen mekanik güçsüzlüğün, fraktür riskini artırmasıdır (10).

F-18 NaF PET görüntüleme, renal osteodistrofi başta olmak üzere metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kemikteki lokal kan akımı ve NaF geçişinin *in vivo* olarak kantifiye edilebilmesi hatalığın tiplendirilmesini ve tedaviye yanıtın moniterize edilmesini sağlayabilir. Tc-99m disfosfonatlarla karşılaştırıldığında, F-18 NaF'nin küçük moleküler yapısı ve kemik matriksine doğal katılım sağlayabilmesi nedeniyle kemik dokusu tarafından ekstraksiyonunun kemik kan akımı ile orantılı olduğu gösterilmiştir (4). Messa ve ark. (11) tarafında yapılan bir çalışmada renal osteodistrofide kemiğin metabolik aktivitesi F-18 NaF PET ile araştırılmış ve kemik formasyonunun histomorfometrik göstergeleri ile karşılaştırılmıştır. F-18 NaF'nin plazmadan kemik mineral kompartmanına net klirensi renal osteodistrofinin yüksek yapım-yıkım alt tipinde düşük yapım-yıkım tipine göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (11). FDG PET/ BT görüntülemeye ise renal osteodistrofli olgularda aksiyel kemik yapılarında, kalvaryum ve mandibulada difüz, kostakondral bölgelerde fokal ve apendiküler kemik yapılarında lineer kortikal paternde artmış FDG tutulumları literatürde metabolik “süper scan” paterni olarak bildirilmiş, artmış kemik yapım ve yıkımının neden olduğu hipermetabolizmanın artmış FDG tutulumuna neden olduğu öne sürülmüştür (12,13).

Osteomalazi

Osteomalazi, vitamin D eksikliğinin neden olduğu kemiğin organik matriksinin mineralizasyon bozukluğudur. Vitamin D eksikliği; diyetle yetersiz alım, malabsorpsiyon, güneş ışığına yetersiz maruziyet neticesinde vitamin D'nin azalmış endojen üretimi ya da renal hastalık nedeniyle kalsitriol oluşumundaki azalma nedeniyle gelişebilir (2). Osteomalazi büyüme plakları kapanmadan gelişirse infantil osteomalazi ya da rikets olarak adlandırılır. Bu durumda büyümekte olan kemik mineralize olamaz, büyüme plakları ve metafizlerde disorganizasyon, büyüme plaklarının uzunlukları ve genişliklerinde azalma görülür.

Kemik sintigrafisi genellikle anormal olarak izlenmekle birlikte spesifik olmayıp, diğer metabolik kemik hastalıklarla benzer karakteristik özellikler gösterir. Periartiküler ve kostakondral bölgelerde, kalvaryum, mandibula ve vertebral kolonda kemik sintigrafisinde artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir (3). Kemik sintigrafisinde izlenen bu artmış radyoaktif madde tutulumunun, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (3).

Psödofraktürler (Looser zon veya milkman fraktürleri) hastalığın erken evrelerinde saptanabilirler. Genellikle simetrik ve kemik yüzeyine dik olarak gelişim gösterirler. En sık olarak skapula, femur boynunun medial kısmı, pubik ramus, ulnanın proksimal 1/3'ü, radiusun distal 2/3'ü, kostalar, klavikula, metakarpaller, metatarsaller ve falanksalarda görülürler (3). Kemik sintigrafisinde psödofraktür sahalarında fokal artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir ve özellikle kostalardaki psödofraktürlerin saptanmasında radyografiden daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (3). Buna karşılık pelvik bölgedeki lezyonlar bazen simetrik olmaları ve mesane aktiviteleri nedeniyle gözden kaçırılabilir. Bu nedenle osteomalazide pelvik bölgedeki psödofraktürlerin saptanmasında SPECT görüntüleme duyarlılığı artıran bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Geçmiş yıllarda diyaliz hastalarında gözlenen alüminyumla indüklenen osteomalazide kemik sintigrafisinde izlenen bulgular, yukarıda tarif edilenlerden farklılık göstermekte olup alüminyumun kalsifikasyon alanlarına depolanması nedeniyle mineralizasyonu bloke etmesi sonucu gelişir. Bu etki neticesinde kemik sintigrafisinde kemik yapılar azalmış radyoaktif madde tutulumu ve yüksek zemin aktivite izlenir (9). Literatürde Desforaksamin tedavisi sonrası bu hastalarda kemik sintigrafisinin kalitesinin yükseldiği bildirilmektedir (9).

Paget Hastalığı

Paget hastalığı (osteitis deformans), ilk olarak 1877 yılında James Paget tarafından tanımlanmış, yapısal olarak anormal kemik dokusunun aşırı üretimi ile karakterize, lokalize bir kemik hastalığıdır (9). Etiyolojisi bilinmemekle birlikte osteoklastları etkileyen yavaş virüs enfeksiyonu olabileceği düşünülmektedir (2). Genelde poliostatik olmakla birlikte monostatik de olabilir (3). Klasik olarak 3 evrede izlenir: Litik, osteoblastik ve geç inaktif faz (2). Hastalığın ilk evresinde artmış osteoklastik aktivitenin neden olduğu aşırı kemik rezorpsiyonu mevcuttur. Bunu, aşırı vaskülarizasyon ve osteoblastik

aktivitenin görüldüğü, normal lameller kemik dokusunun, immatür kollajenden zengin bağ dokusuyla mozaik biçimde depolanarak yer değiştirdiği kompanzatuvar osteoblastik evre izler. Bu evrede karakteristik kortikal kalınlaşmaya neden olan subperiostal yeni kemik oluşumu da görülür. Artmış kapiller ve arteriol sayısı ve dilate venöz sinüsler nedeniyle hipervaskülerite gelişir. Ekspansiyon gelişen ve vasküleriteden zengin bu kemik dokusu, fraktür ve deforme gelişimine açık hale gelir. En çok pelvik kemik yapılar, vertebralara, femur, tibia ve kalvaryumda görülmekle birlikte iskelet sistemindeki tüm kemik yapılar etkilenebilir (3).

Paget hastalığında kemik sintigrafisinde izlenen bulgular genellikle karakteristik olup, osteoporozis sirkumsikripta haricinde, etkilenen kemiğin çoğunluğu ya da tamamını kaplayan geniş bir alanda artmış osteoblastik aktivite ve hipervaskülerite nedeniyle yoğun artmış radyoaktif madde tutulumu görülür (3). Osteoporozis sirkumsikripta ise, Paget hastalığında litik fazda kafa kemiklerinde izlenen görünüm olup, kemik sintigrafisinde lezyonun sadece sınırlarında artmış tutulum dikkati çekerken tedavi sonrası dönemde lezyonda dağınık fokal tutulum paterni görülebilir. Uzun kemiklerdeki pagetik lezyonlar genellikle artiküler sınırdan başlar ve şaft boyunca progresse olur. Paget hastalığında izlenebilen diğer görünüm arasında vertebral hastalıkta transvers ve spinöz proseslerde izlenen artmış tutulum nedeniyle gelişen ters dönmüş üçgen görünümü (Miki Fare işareti), monoostatik mandibula hastalığında izlenen "Kara sakal" işareti ve pelvis, vertebral kolon ve üst femoral tutulumda izlenen "kısa pantolon" görünümüdür (3).

Kemik sintigrafisi Paget hastalığında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve komplikasyonların saptanmasında faydalı olabilmektedir. Kalsitonin ya da bifosfonat tedavisi sonrası kemik sintigrafisinde izlenen görünümde değişiklik gösterir; tedavi öncesi dönemde izlenen uniform artmış radyoaktif madde tutulumu, dağınık fokal paterne dönüşebilir (3). İdrar hidroksiprolin ve serum alkalin fosfataz düzeylerindeki değişiklikler, tedavinin erken döneminde cevap değerlendirilmesinde daha güvenilir olmakla birlikte monoostatik veya limitli poliostatik hastalarda yetersiz kalabilir (1,3). Bu hastaların takibinde kemik sintigrafisinin kullanımı önerilmekte olup tedavi sonrası dönemde hastalık bölgesinde azalmış radyoaktif madde tutulumu izlenebilir. Biyokimyasal parametreler normale dönse bile, takipte sintigrafide yeniden ortaya çıkan artmış tutulumlar uzun dönem takipte hastalığın yeniden aktivasyonu açısından daha tanışal bir belirteç olarak

karşımıza çıkmaktadır (1,9). Tedavi yanıtının etkinliğini belirlemede Ga-67 de kullanılabilir. Elektron mikroskop çalışmalarında Paget hastalığında osteoklast nüklusunda yüksek Ga-67 konsantrasyonu bildirilmiştir (2). Tedavi, etkisini osteoklast sayı ve aktivitesini azaltarak gösterdiği için lezyondaki Ga-67 aktivitesi, yanıt değerlendirilmede kullanılabilir.

Paget hastalarının %1'inden azında osteosarkom gelişebilir (9). Poliostatik hastalığı olanlarda malignansi gelişme riski daha fazladır (9). Kemik sintigrafisinde sarkom gelişen bölgede izlenen görünüm genellikle paget hastalığıyla izointens artmış tutulumdur (9). Nadiren yoğun artmış tutulum sahası içerisinde fotopenik soğuk alan izlenebilir (9). Bu durumda malign transformasyonun konfirmasyonunun radyografi, BT ve biyopsi ile gerçekleştirilmesi gerekir. Her iki durumda da kemik sintigrafisinde genellikle izlenen artmış radyoaktif madde tutulumu nedeniyle Paget hastalığında osteosarkomun saptanmasında Tc-99m difosfonatların ve diğer radyofarmasötiklerin kullanılabilirliği araştırılmış, sarkom bölgesinde, çevre pagetik kemikten daha yoğun Ga-67 ve Tl-201 tutulumları literatürde bildirilmiştir (9). Paget hastalığında FDG PET görüntülemeye izlenen bulguların araştırıldığı bir çalışmada, pagetik kemiğin hastaların çoğunda patolojik artmış FDG tutulum göstermediği; sadece alkalin fosfataz düzeyi yüksek olan aktif hastalarda düşük düzeyde artmış FDG tutulumunun gözlemlendiği bildirilmiş olup FDG PET'in benign Paget hastalığı ve ilişkili sarkomu ayırt etmede potansiyel bir rolü olabileceği öne sürülmüştür (14).

Paget hastalığının bir komplikasyonu olan fraktürler kemik sintigrafisi ile saptanabilirler. Stres fraktürleri, yaygın artmış tutulumun gözlemlendiği arka plan içerisinde fokal artmış radyoaktif madde tutumları olarak izlenir. Ancak fraktür ve psödofraktürler yaygın yoğun artmış tutulum sahaları içerisinde maskelenerek sintigrafik olarak saptanamayabilirler.

Paget hastalığında bölgesel kemik metabolizması parametreleri kantifiye edilmesi amaçlanan bir çalışmada, NaF PET ile dinamik görüntüleme yapılmış, normal kemikle karşılaştırıldığında pagetik kemikte mineral kısım ve toplam kemik dokuda yüksek plazma klirens değerleri elde edilmiştir (14). Yapılan diğer çalışmalarda F-18 NaF PET görüntülemeye elde edilen SUV değerinin dinamik çalışmalarda elde edilen klirens değerleri ile korele olduğu, SUV'nin paget hastalığında tedaviye yanıtın takibinde invazif olmayan bir yöntem olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (15,16).

Osteoporoz

Osteoporoz, kemik korteks ve trabeküllerinde incelleme ve trabeküllerin azalması ile karakterize kemik kütesinin azaldığı bir hastalıktır. Tanısında kemik mineral dansitometri kullanılmakta olup kemik sintigrafisinde kemik yapılar da azalmış radyoaktif madde tutulumu nedeniyle düşük kemik yumuşak doku oranı izlenir ve vertebraların tanımlanmasında zorluk mevcuttur (1,3). Osteoporotik kemikler minör travmayla fraktüre uğrayacak kadar kırılırlar. Kemik yapılarıdaki azalmış radyoaktif madde tutulumuna rağmen bu yetmezlik fraktürlerine karşı gelişen osteoblastik aktivite belirgin olup sintigrafide ilgili alanda fokal artmış radyoaktif madde tutulumu izlenir. Vertebral kollaps durumunda sintigrafide horizontal lineer artmış tutulum paterni dikkati çeker (9). Tutulumun intansitesi 6-18 ay içerisinde zamanla azalma gösterir bu nedenle sintigrafi, fraktürün yaşı ile ilgili de değerlendirme yapma imkanı sağlar (1). Vertebral kollapsın tipik görünümü, daha fokal olarak izlenen metastatik hastalıktan ayrılmasını sağlar. Buna karşın, vertebral nöral arkta gelişen fraktürlerde radyoaktif madde akümüasyonu daha lokalize şekilde izlendiğinden bu lezyonların korpusdaki metastatik hastalıktan ya da faset eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerden ayırmak için SPECT yöntemi kullanılmalıdır (3). Kemik sintigrafisi sadece fraktürün saptanmasında değil osteomyelit ve "non-union" gibi fraktür komplikasyonlarının değerlendirilmesinde de faydalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Frost ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda F-18 NaF dinamik PET/BT ile bifosfonat risedronat tedavisi sonrası 6. ayda plazma klirensinde %18 azalma gösterilmiş, osteoporozda tedavi yanıtının kantifikasyonunda dinamik PET ile plazma klirens ölçümlerinin kullanılabilirliği bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada postmenopozal kadınlarda bifosfonat tedavisi başlangıcında ve tedavi sonrası 3. ve 12. aylarda statik NaF PET/BT görüntülemesi yapılmış; 12. ayda lomber bölgeden hesaplanan SUV değerlerinde %14 azalma ve kemik mineral dansitometride buna eşlik eden %8,2 artış raporlanmıştır (18).

F-18 FDG PET travmatik fraktür ve malignansiden kaynaklanan patolojik fraktürü ayırmada rol oynayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, malign fraktürlerde hesaplanan SUV değerlerinin, akut osteoporotik ya da travmatik gibi benign fraktürlerde hesaplanan SUV değerlerinden anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (19,20).

MR, kemik yapıdaki su içeriğini ve porozitesini ultra kısa eko zamanı ölçümü gibi yöntemlerle kantifiye edebilmekte, kemik kalitesi ve kırık riski hakkında bilgi verebilmektedir. PET/MR hibrit görüntüleme sistemleri

metabolik kemik hastalıklarının erken saptanmasında ve korunmada umut vadeden bir yöntem olabilir.

Sonuç

Kemik sintigrafisi; yüksek duyarlılığı, tüm vücut görüntülemeye imkan sağlaması ve hastalığa tipik tanısal sintigrafik görünüşleri nedeniyle, metabolik kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir. PET/BT ve PET/MR hibrit görüntüleme yöntemleri, metabolik kemik hastalıklarında gelişen moleküler ve yapısal değişiklikleri bir arada sunabilmesi nedeniyle bu hastalıkların değerlendirilmesinde daha gelişmiş ve umut vadeden yöntemler olarak görünmektedir.

Kaynaklar

1. Cook GJR, Gnanasegaran G, Chua S. Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors. *Semin Nucl Med* 2010;40:52-61.
2. Elgazzar AH, Silberstein EB. Skeletal scintigraphy in non-neoplastic osseous disorders. In: Henkin. RE, Bova D, Dillehay GL et al (Eds). *Nuclear Medicine 2nd Edition*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2006: p. 1121-1181.
3. Abdelrazek S, Szumowski P, Rogowski F. et al. Bone scan in metabolic bone diseases. *Nucl Med Rev* 2012;15:124-131.
4. Yoder JS, Kogan F, Gold GE. PET-MRI for the study of metabolic bone disease. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:665-673.
5. Fogelman I, Carr D. A comparison of bone scanning and radiology in the evaluation of patients with metabolic bone disease. *Clin Radiol* 1980;31:321-326.
6. Sager S, Aliyev A, Halaç M et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging of Brown tumors mimicking multiple skeletal metastases in patient with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16:850-852.
7. Gedik GK, Ata Ö, Karabağlı P, et al. Differential diagnosis between secondary and tertiary hyperparathyroidism in a case of a giant-cell and brown tumor containing mass. *Hell J Nucl Med* 2014;17:214-217.
8. Kuwahara K, Izawa S, Murabe H, et al. Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in a brown tumor in a patient with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2408-2409.
9. Magee M, White CP, Murray IPC. Growth and metabolic disorders. In: Ell PJ, Gambhir SS editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd Edition. Churchill: Livingstone; 2004. p. 739-757.
10. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:62-67.
11. Messa C, Goodman WG, Hoh CK, et al. Bone metabolic activity measured with positron emission tomography and F18 fluoride ion in renal osteodystrophy: correlation with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:949-955.
12. Lawal I, Ankrah A, Ololade K, et al. Renal osteodystrophy presenting as a metabolic superscan on F-18 FDG PET/CT. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8471.
13. Ghesani N, Jung J, Patel S, et al. Superscan caused by renal osteodystrophy: Observed on 18F FDG PET/CT scan. *Indian J Nucl Med* 2013;28:251-252.
14. Cook GJ, Maisey MN, Fogelman I. Fluorine-18-FDG PET in Paget's disease of bone. *J Nucl Med* 1997;38:1495-1497.
15. Cook GJ, Blake GM, Marsden PK, et al. Quantification of skeletal kinetic indices in Paget's disease using dynamic 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:854-859.
16. Installe J, Nzeusseu A, Bol A, et al. 18F-fluoride PET for monitoring therapeutic response in Pagetic disease of bone. *J Nucl Med* 2005;46:1650-1658.
17. Frost ML, Cook GJ, Blake GM, et al. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2003;18:2215-2222.
18. Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, et al. Effects of alendronate on bone metabolism in glucocorticoid-induced osteoporosis measured by 18F-fluoride PET: a prospective study. *J Nucl Med* 2009;50:1808-1814.
19. Schmitz A, Risse JH, Textor J, et al. FDG- PET findings of vertebral compression fractures in osteoporosis: preliminary results. *Osteoporos Int* 2002;13:755-761.
20. Kato K, Aoki J, Endo K. Utility of FDG PET in differential diagnosis of benign and malignant fractures in acute to subacute phase. *Ann Nucl Med* 2003;17:41-46.



Kronik Bel Ağrısında ve Travmatik/ Sportif Yaralanmalarda Hibrit Radyonüklid Görüntüleme

Hybrid Radionuclide Imaging in Chronic Low Back Pain and Traumatic/Sports Injury

✉ M. Sait Sağır¹, ✉ Elife Akgün²

¹İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

Öz

Tıbbi görüntüleme, kronik bel ağrısı ve travmatik/sportif yaralanmaların değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Uygun yöntemin seçimi; hastanın durumu, klinik koşullar, testin ulaşılabilirliği, maliyeti ve kontrendikasyonların varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Konservatif tedaviye rağmen 12 haftadan uzun süre devam eden bel ağrısı kronik olarak tanımlanır. Konservatif tedaviler ile düzelmeyen bel ağrısında yeni tedavi planlamadan önce ağrının nedeni tespit edilmelidir. Kronik bel ağrısında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tespit edilen anormal morfoloji altta yatan patolojiyi tam olarak yansıtmayabilir.

Travmatik/sportif yaralanmaların erken evresinde anatomik görüntüleme ile tanı koymak klinisyenler için zor olabilir. Kemik izleyicili nükleer tıp teknikleri, kas-iskelet yaralanmalarının erken evrelerinde fizyolojik ve metabolik bilgi verirler. Bu, yaralanmanın aktivitesinin ve evresinin değerlendirilmesi ile birlikte erken teşhisi mümkün kılar.

Kemik sintigrafisi moleküler görüntülemenin temellerindedir. İzotop görüntüleme, metabolik olarak aktif olan (kanser, aktif enflamasyon, iyileşen kırıklar, ameliyat sonrası gibi) ve BT, MR gibi yaygın görüntüleme yöntemleriyle tespiti zor olan birçok lezyonun saptanmasına yardımcı olur. Bu bağlamda, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/BT (SPECT/BT) görüntüleme gibi hibrit fonksiyonel görüntüleme teknikleri daha değerli olabilir. Yüksek çözünürlüklü SPECT/BT görüntüleme, spinal görüntüleme yöntemi olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Diğer görüntüleme çalışmalarının sonuçları tartışılmalı olduğunda SPECT, spinal patolojiyi ve travmatik/

Abstract

Medical imaging plays an important role in the evaluation of chronic low back pain and traumatic/sports injuries. Selection of the appropriate method depends on several factors; such as the patient's condition, clinical conditions, availability and cost of the test, and the presence of contraindications. Low back pain that persists for more than 12 weeks despite conservative treatment is defined as chronic. Before planning a new treatment for low back pain that does not improve with conservative treatments, the cause of the pain should be determined. Abnormal morphology detected by computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging in chronic low back pain may not fully reflect the underlying pathology.

Diagnosis with anatomical imaging in the early stage of traumatic/sports injuries can be difficult for clinicians. Bone tracer nuclear medicine techniques provide physiological and metabolic information in the early stages of musculoskeletal injuries, enabling early diagnosis with assessment of the activity and stage of the injury.

Bone scintigraphy is one of the basics of molecular imaging. Isotope imaging helps to detect many lesions that are metabolically active (such as cancer, active inflammation, healing fractures, after surgery) and difficult to detect with common imaging methods such as CT and MRI. In this context, hybrid functional imaging techniques such as single photon emission computed tomography/CT (SPECT/CT) imaging may be more valuable. High-resolution SPECT/CT imaging is increasingly used as a spinal imaging modality. When the results of other imaging studies are controversial,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. M. Sait Sağır, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 447 73 82 E-posta: saitsager@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2013-5845

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

sportif yaralanmaları tespit etmek için kullanılabilir. Ayrıca SPECT görüntüleme, tedavi planlamasına rehberlik etmede faydalı olabilir ve tedavi takibinde önemli klinik yarar sağlar. Bu makalede, kronik bel ağrısı ve travmatik/sportif yaralanmaların tanısında, hibrit görüntüleme yöntemlerinin önemli katkısının yanı sıra kemik sintigrafisi odaklı olarak nükleer tıp uygulamaları anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kronik bel ağrısı, faset eklem, hibrit görüntüleme, kemik sintigrafisi, SPECT/BT

SPECT can be used to detect spinal pathology and traumatic/sports injuries. In addition, SPECT imaging can be useful in guiding treatment planning and provides significant clinical benefit in treatment follow-up. This article will describe the important contribution of hybrid imaging methods in the diagnosis of chronic low back pain and traumatic/sports injuries, as well as nuclear medicine applications with a focus on bone scintigraphy.

Keywords: Chronic low back pain, facet joint, hybrid imaging, bone scintigraphy, SPECT/CT

Giriş

İskelet sistemi lezyonları tanısında klinisyenin önünde pek çok görüntüleme yöntemi seçeneği vardır. Kemik sintigrafisi en sık talep edilenlerinden birisidir. Kemik sintigrafisinde Teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli difosfonatlar (metilen difosfonat, hidroksi metilen difosfonat) kullanılır. Radyofarmasötik intravenöz yolla enjekte edildikten sonra tüm vücuda dağılır. Pasif difüzyon ile ekstrasvasküler, ekstraselüler alana geçer ve kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinde konsantre olur. Radyofarmasötüğün kemikte tutulumu kan akımına ve osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Kemik sintigrafisi, kan akımı (flood), kan havuzu (blood-pool), metabolizması ve turnoverı gibi önemli fizyolojik bilgiler verip ek radyasyon dozu olmadan tüm iskelet sisteminin görüntülenmesini mümkün kılar.

Metabolik olarak aktif kemik hastalığının doğru lokalizasyonu 2D görüntülemelerle genellikle zordur. Planar imajlarda horizontal planda lamina vertebra korpusuyla, faset eklemler ise disk ile aynı seviyededir. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan 3D görüntülemeler lezyonların doğru teşhis ve anatomik lokalizasyonunu mümkün kılmış; kemik sintigrafisinin duyarlılık ve özgüllüğü artırmıştır (1,2). Özellikle sagittal kesitlerle, planar imajlarda raporlamada sıkıntı yaratan vertebra posterior elemanlardaki superpozisyonun hekimi kurtarmıştır.

3D görüntülerde anatomik korelasyon için bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanımı planar/SPECT görüntülemenin tanısal doğruluğunu ve özgüllüğünü artırmıştır (3,4). Ayrıca tutulum olmayan bölgelerdeki anatomik yapılar hakkında bilgi sağlamıştır.

Radyolojik görüntülemelerle etiyolojisi aydınlatılamayan kemik ağrıları, travmatik/sportif iskelet lezyonların tanısı ve bunların komplikasyonlarının

değerlendirilmesi, iyileşmelerinin takibi konumuzla ilgili en sık kemik sintigrafisi endikasyonları arasındadır.

A. Kronik Bel Ağrısı

Bel ağrısı siyatik ağrının eşlik edip etmemesine bakılmaksızın, alt gluteal çizgi superioru ile kostal marjin inferioru arasında hissedilen ağrı olarak tanımlanmaktadır (5). Sanayileşmiş toplumlarda hastaneye başvuruya neden olan en sık şikayetlerden birisidir (6). Sıklığı yaşla artıp yıllık prevalansı %15-45, hayat boyu prevalansı %84 olarak bildirilmiştir (7,8).

Etiyolojiden bağımsız olarak bel ağrısı şöyle sınıflandırılır: <6 hafta akut, 6-12 hafta subakut, >12 hafta kronik (9,10). Akut bel ağrısı %70-90 oranında düzelse de olguların %70'i rekürren atak geçirir; %20'sinin ise 2 yıllık takiplerinde kronik bel ağrısı (KBA) gelişir (11,12). Üç aydan uzun süren ağrı artık bir semptom olarak kabul edilmeyip kendisi bir hastalık olarak kabul edilir; yeni tedavi planlamadan önce ağrı etiyolojisinin tespitini gerektirir.

Non-travmatik bel ağrısının etiyolojisinde spinal, visseral, vasküler birçok patoloji olabilir. Eşlik eden risk faktörleri, ağrı tipi ve klinik muayene bulgularına göre tanı koymak için en uygun görüntüleme yöntemi seçilmelidir. Anamnez, fizik muayene bulguları ve görüntülemelerle KBA'nın en sık birçok nedeni ekarte edilebilse de çoğu olguda bunlar ağrının kesin spinal nedenini bulmada yetersizdir. Nörolojik defisiti veya görüntülerde disk herniasyonu olmayan KBA'nın ancak %15'inde spinal patolojinin tanısı konabilmektedir (13).

Radyografi endikasyonu sistemik hastalık şüphesi veya travma hikayesi olan olgularla sınırlıdır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme özellikle radikülopati ve spinal stenoz şüpheli olgularda anatomiye net yansıtması nedeniyle en sık tercih edilen modalite iken; BT kemik

yapılardaki yüksek rezolüsyonu nedeniyle özellikle travma öyküsü olan olgularda talep edilir. Anatomik görüntülemeler osteofiti, daralmış eklem aralığını, Schmorl nodülünü, spondilolizisi, osteoporotik kırığı gösterebilir ancak tüm bulguların asemptomatik olgularda da tespit edilebilmesi bunlar ile semptomlar arasındaki ilişkinin sorgulanmasına neden olmuştur (14,15,16). Radyolojik incelemeler anatomideki yapısal değişiklikleri gösterirken nükleer tıp yöntemleri lezyonun metabolik aktivitesini gösteren fonksiyonel ve moleküler görüntüleri kapsar. Çoğu etiolojide yapısal görüntülemelerden daha önce kemikteki patolojiyi tespit eder. Diğer görüntülemelerin negatif olduğu veya klinik bulgularla korele olmadığı veya çok sayıda patoloji tespit edilen durumlarda hibrit kemik sintigrafisi KBA etiolojisinin saptanmasında yardımcı olur.

1. Faset Artropatisi

Faset (zigoapofizyal) eklem kapsüllerinin nosiseptif ve otonom sinirlerle olan zengin innervasyonu onu potansiyel bir bel ağrısı kaynağı yapar (17). Ağrı fibröz kapsül, sinovyal membran, hiyalin kıkırdak veya kemik gibi eklem kompleksindeki herhangi bir yapıdan kaynaklanabilir (18). Anterior kolon yetmezliğine sekonder olarak posterior eleman problemi olduğu düşünülse de belirgin disk dejenerasyonu olmayan olgularda da faset ağrısı olabilir (19).

Tipik olarak psödoradiküler ağrı şeklinde olup nörolojik bulgu olmadan uni/bilateral kalçaya, kasiğa, uyluğa uzanabilir; diz superiorunda sonlanır. Egzersiz, vertebral ekstansiyon, rotasyon, ayakta kalma, oturma ağrısı şiddetlendirirken; uzanma ve vertebranın fleksiyonu ağrısı azaltır.

Yaşa bağlı değişmekle birlikte, %15-31'e varan oranlarda KBA'nın nedeni olabilir (20). ABD'de 5 yıldan uzun süren büyük bir çalışma, en sık L4-L5 faset eklemlerinin etkilendiğini, L3-4 ve L5-S1'in bunu takip ettiğini göstermiştir (18).

Tanı genelde ekartasyon tanısıdır. Faset artropatisi ve KBA arasındaki nedensel ilişki, yapısal görüntülemelerle ileri derecede faset eklem dejenerasyonu tespit edilen olguların önemli bir kısmının asemptomatik olması nedeniyle sorgulanmıştır. Anormal morfoloji her zaman altta yatan patolojiyi işaret etmemektedir. Ryan ve ark. (21), radyografi ile tespit edilen artropatilerin sadece %4'ünün şikayet ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sebeple tek seansta anatomik ve fizyolojik görüntülemeyi mümkün kılan hibrit görüntüleme sık tercih edilen bir yöntem haline gelmiştir. Faset eklem problemi tanısında SPECT'in duyarlılığı %100, özgüllüğü

ise %71'dir (22). Alternatif patoloji saptanmadığında fokal artmış osteoblastik aktivite alanları mekanik stres ve dejeneratif değişikliklerle ilişkilidir (18). MR/BT ile tanı konulamayan KBA'lı hastalarla yapılan yakın tarihli bir retrospektif çalışma, SPECT/BT kemik taramasının bu hastaların %65'inde semptomatik faset eklem hedeflerini pozitif ve kesin olarak lokalize edebildiğini göstermiştir (23).

KBA'lı 150 hastada BT'deki dejenerasyonu derecesi ile SPECT/BT'deki sintigrafik paternleri karşılaştıran çalışma aktif faset eklem dejenerasyonunun %71,4'ünü L4-5/L5-S1 seviyelerinde saptamış; artropatilerin %40'undan fazlasının sintigrafik paternleri ile dejenerasyon derecelerinin korele olmadığını tespit etmiştir (24).

Metilprednizolon ve lidokain enjeksiyonu planlanan faset artropatili 54 olguluk çalışmada; SPECT'de tutulum olan fasetlere enjeksiyon yapılan grupta %95 oranında tedaviye yanıt alınmış. Bu grupta sintigrafide tutulum olmayıp hassasiyet olan seviyeye enjeksiyon yapılan grupta karşılaştırıldığında; ilk 1 ve 3 aylık değerlendirmede ağrıda anlamlı olarak daha belirgin azalma saptanmış ancak bu farkın 6. ay kontrolünde kaybolduğu tespit edilmiş (25).

SPECT/BT aktif faset artropati tanısını doğru bir şekilde koyup lezyonu doğru lokalize edebilmesi ve birçok spinal patolojinin ayırıcı tanısını yapabilmesi nedeniyle ideal bir görüntüleme yöntemidir.

2. Disk Hastalığı (Spondilozis Deformans)

KBA'lı olguların %39-43'ünde intervertebral disk problemleri ağrı kaynağının bir parçasıdır (20). Genelde dejenerasyon nedenlidir. Bel ortasında, derindeki künt ağrı uzanma ve ayakta durma ile azalırken; oturma, lomber fleksiyon ve rotasyon ile artar.

Eklem dejenerasyonunu değerlendirirken eklemdeki yapısal değişiklikleri yorumlamak subjektif olabilir ve zayıf tanı güvenilirliği ile sonuçlanabilir (18). Bu radyolojik görüntülemenin önemli bir sınırlaması olup kemik sintigrafisi, dejenerasyonunun patofizyolojik sürecini görüntülediğinden avantajlıdır (23). Sintigrafide disk aralığı merkezinden bazen endplate doğru uzanan artmış aktivite tutulumu olur.

3. Spondilodiskit

Diskitte ilişkili paravertebral abseyi de tespit edebilen MR tanıda ana görüntüleme yöntemidir. Nükleer tıp tanıda tamamlayıcı rol oynar.

Kemik sintigrafisi duyarlı olmasına rağmen özgüllüğü düşük olduğundan tarama amaçlı kullanılabilir. Özellikle yaşlılarda olmak üzere yanlış negatif olabilir. Kemik

sintigrafisinin tüm fazlarında artmış aktivite tutulumu mevcut olup bu tutulum disk aralığı merkezinde, bitişik vertebra korpuslarında, vertikal oryantasyonludur.

Enfeksiyon tanısında Galyum-67 (Ga-67) sintigrafisi, Indium-111 veya Tc-99m hexametil propilen amin oxime (HMPAO) işaretli lökosit sintigrafileri kullanılabilir. Ancak işaretli lökosit sintigrafileri spondilodiskit tanısında sensitif ve spesifik değildir. Normal, artmış veya azalmış tutulum görülebilir.

Ga-67 sintigrafisi kemik sintigrafisi ile kombine edildiğinde diskit tanısında duyarlılığı %88, özgüllüğü %100'dür (26). Ga-67'de kemik sintigrafisine kıyasla daha yoğun seviyede aktivite tutulumu olması enfeksiyon ile uyumludur. SPECT/BT görüntüleme ile Ga-67 sintigrafisinin duyarlılığının %94, özgüllüğünün %100'e ulaşması (27) özellikle MR yapılamayan veya MR şüpheli olan olgularda tercih edilecek görüntüleme yöntemi haline gelmesine neden olmuştur (28).

4. Metastatik Hastalık

Günümüzde kemik sintigrafisinin en sık endikasyonunu oluşturmaktadır. Özellikle osteoblastik kemik metastazı yapan kanserlerde metastaz paterni gibi multifokal patolojilerin saptanmasına ve bu sayede malign-benign süreçlerin ayırıcı tanısına olanak tanımaktadır.

Vertebra korpusundan pediküle uzanan artmış aktivite tutulumu metastaz için şüphe uyandırmalıdır. Delpassand ve ark. (29), korpusta sınırlı lezyonların sadece %26'sının malign olduğunu tespit etmişlerdir.

5. Vertebra Korpus Fraktürleri

Yaşlı olgularda osteoporozun en sık komplikasyonu kompresyon kırıklarıdır. Genç olgularda ise akut travma ile ilişkilidir. Sintigrafide vertebra korpus merkezinde horizontal lineer artmış aktivite tutulumu olarak tespit edilir. İyileşme fazında, 6-9 ayda aktivite tutulumu giderek azalır (30). Fraktürler metastaza sekonder olarak da gelişebilir. Bu olgularda pedikül tutulum durumunu belirlemek ayırıcı tanıda yardımcıdır.

6. Pedikül Lezyonları

Metastatik hastalıkta pedikül tutulumu sık görülür. Genç olgularda sadece pedikülü tutan lezyonlar fraktür, osteoid osteoma, osteoblastomadır. Osteoid osteomada kemik sintigrafisinin üç fazında da artmış aktivite tutulumu olup, BT'de santral nidus periferinde skleroz tipik görünümüdür.

7. Transvers Proses Kırıkları

Transvers proseslerde sintigrafide artmış tutulumun en sık nedeni fraktürdür. Şiddetli lateral fleksiyon-

ekstansiyon kuvvetlerinden (futbolda olduğu gibi) kaynaklanabilir (31). L5 transvers proses kırıkları sakral kırık şüphesini artırır.

8. Sakroiliak Eklem Patolojileri

Klinik-radyolojik değerlendirmede dikkat sadece ağrının hissedildiği alana odaklandığında, görüntülenen alan sınırlanır, ağrının kaynağını temsil eden noktalar gözden kaçabilir. Kemik sintigrafisinde ek radyasyon maruziyeti olmadan tüm vücut görüntülendiğinden böyle bir durum söz konusu değildir.

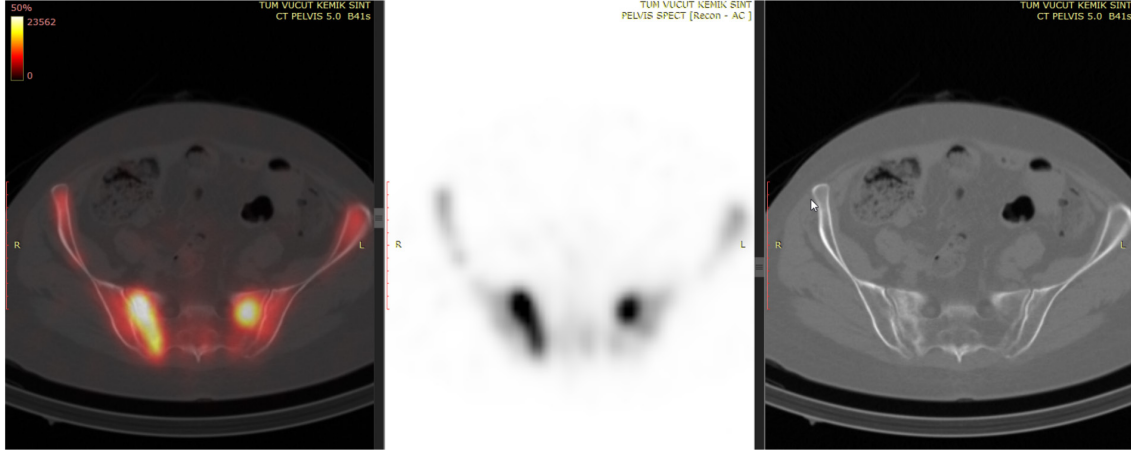
Alt lomber bölgede sakroiliak eklem ve kalçadan kaynaklanan yansıyan ağrı, kalça/sakroiliak eklemlerle intervertebral disklerin sakral ve alt lomber sinirler tarafından ortak innervasyonu ile açıklanabilir (32). Sembrano ve Polly (33) tarafından yayınlanan bir çalışmada; bacak ağrısı +/- bel ağrısı olan olguların %65'inde ana ağrı kaynağının vertebra, %5'inde sakroiliak eklem, %2,5'inde ise kalça olduğu belirtilmiştir.

Sakroileitte özellikle erken evrelerde sakroiliak eklem lokalizasyonunda kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu artmıştır. Fakat bu tutulum geç evrelerde azalabilmektedir. Bilateral sakroiliak eklem tutulumunun olması veya adölesanlarda bu alandaki fizyolojik tutulum, bazı olguların atlanmasına neden olabilmektedir. Avrupa Nükleer Tıp Derneği kılavuzlarında, spondiloartropatiler ve ankirozant spondilit gibi ilgili bozuklukları teşhis etmek için kemik sintigrafisinin kullanılmasını onaylanmıştır (34). Şekil 1'de bilateral sakroileit tanısı olan 59 yaşında kadın hastanın kemik sintigrafisi SPECT/BT görüntüleri izlenmektedir.

B. Travmatik/Sportif Yaralanmalar

Kemik sintigrafisi minör metabolizma ve kan akımı değişikliklerini dahi tespit edebildiğinden kas/iskelet lezyon tanısında duyarlı olup tarama için uygun bir yöntemdir. Ancak özgüllüğü nükleer tıp hekiminin ayırıcı tanı yapma becerisi ile ilişkilidir.

Akut travmaların hızla değerlendirilmesi için kemik sintigrafisi optimal olmayıp ilk istenmesi gereken tetkik radyografidir. Ancak direkt grafi diagnostik değilse veya dejeneratif hastalık, geçirilmiş travmaya ait çok sayıda patoloji tespit edilmişse sintigrafi ile ağrının gerçek sebebi araştırılabilir. Sintigrafi multipl travmalı olgularda tüm vücut tarama imkanı tanıdığından değerlidir. Yansıyan ağrılı olguların, kompleks anatomili bölge travmalarının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Travmanın ilk birkaç saatinde özellikle yaşlı, osteoporotik olgularda yalnızca negatif olabilir ancak 72. saatte duyarlılığı %100'e yakındır (35).



Şekil 1. Bilateral sakroileit tanısı olan 59 yaşında bayan hastanın SPECT/BT görüntülerinde sağda daha belirgin olmak üzere her iki sakroiliak eklemlere uyumlu artmış aktivite tutulumları izlenmektedir

SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

Günümüzde spora olan artan ilgi nedeniyle sportif yaralanmalar normal popülasyonda da giderek daha sık görülen bir problem haline gelmiştir. Amatör/profesyonel sporcularda kas-iskelet sistemi yaralanmalarının tespitinin hızlı bir şekilde yapılarak erken tedaviye başlanması sporcunun kariyeri açısından oldukça önemlidir. Nükleer tıp görüntülemeleri özellikle radyografi ile ayırımı yapılamayan bazı patolojilerin ayırımında, travma yaygınlığının belirlenmesinde, lezyon alanındaki vaskülaritenin değerlendirilmesinde, iyileşmenin takibinde, kemik greft viabilitesinin saptanmasında oldukça değerlidir.

1. Fraktür

Fraktürün 3-4 haftalık akut evresinde kemik sintigrafisi 3 fazında da fraktür çevresinde artmış aktivite tutulumu olur. 8-12 haftalık subakut dönemde ilk iki fazdaki tutulum daha lokalize bir görünüm alıp geç imajda iyi sınırlandırılabilen, yoğun artmış aktivite tutulumu saptanır. İyileşme/geç dönem süresi değişkenlik gösterip bu dönemde her 3 fazdaki aktivite tutulumu giderek azalır.

Belirgin radyografik bulgusu olmayan, travmaya sekonder ya da travmasız meydana gelen, ağrı ile karakterize olan fraktürlere okült fraktür denir. Kemik sintigrafisinin en faydalı olduğu endikasyonlardan olup tanıdaki duyarlılığı yaklaşık %98'dir (36).

Pediyatrik travmalarda büyüme plağı fraktürü büyüme duraklamasına, ekstremitte anomalilerine neden olabilir. Morfolojik görüntülemeler tanı koymada yeterli olmayabilir; fizyolojii gösteren sintigrafi ile

desteklenmelidir. Büyüme plaklarında fizyolojik olarak artmış aktivite tutulumu görülen kemik sintigrafisinde patolojinin tespiti için en önemli husus iki ekstremitenin simetrik pozisyonlama ile aynı büyük görüntüleme alanında çekiminin yapılmasıdır. Fraktürde özellikle blood-pool imajlarında asimetrik yoğunluk ve konfigürasyonda aktivite tutulumu olur.

2. Stres ya da Yetmezlik Fraktürleri, Shin Splint

Elastik direnci yetersiz olan anormal kemikte normal stres yetmezlik fraktürüne, normal kemikte şiddeti akut fraktür için yetersiz olan tekrarlayan stresler ise stres fraktürüne neden olabilir. Yetmezlik fraktürünün en sık sebebi osteoporozdur.

Stres fraktürü eskiden düşünüldüğü gibi tekrarlayan travmatik mikrofraktürler nedeni olmayıp; tekrarlayan stres nedeni kemik turnoverının arttığı fokal alanlardır. Proses rezorptif kavite ile başlayıp osteoblastik cevap ile devam eder. Travma devam ettiği sürece periost reaksiyonundan fraktüre kadar ilerleme potansiyeline sahiptir (37). Spor yaralanmalarının %0,7-20'sinden sorumludur. Uzun mesafe koşucusunda tibia ve fibula, dansçılarda metatars, askerlerde kalkaneus ve metatars stres fraktürü sık görülür. Kemik sintigrafisi akut fraktürün aksine tanısında majör bir role sahiptir. İlk 4 haftalık akut evrede her üç fazda aktivite tutulumunda artışı olup geç evrede sadece geç imajlarda aktivite tutulumu görülür. Geç imajlardaki tutulum tipik olarak kemiğin 1/5'inden azı ile sınırlıdır.

Kadın uzun mesafe koşucularındaki "Kadın atlet triadı" (azalmış kemik dansitesi, amenore, yetersiz

beslenme) radiküler bel ağrısını veya kalça ağrısı olarak prezente olabilen sakral stres kırıkları için predispozan bir faktördür (38). Sintigrafide "H" veya kelebek paterninde aktivite tutulumu olur.

Shin splint kas/kas grubunun aşırı gerilmesiyle (en sık soleus kası) meydana gelen periostittir. Subperiostal kemik formasyonu olur. En sık tibiada geliştiğinden "tibial stres sendromu" olarak da adlandırılır. Stres fraktürü erken döneminden farklı olarak sintigrafinin ilk iki fazında aktivite tutulumu normal olup geç imajlarda diafiz mid-inferior 1/3'ü boyunca posteromedial/anterolateral konumda devam eden, stres reaksiyonuna göre daha lineer formda ve daha düşük yoğunlukta artmış aktivite tutulumu görülür. Farklı tedavileri nedeniyle stres fraktürlerinden ayırıcı tanısı oldukça önemlidir.

3. Geç Kaynama, Non-union, Mal-union

Geç kaynama ve non-union fraktürlerin geç komplikasyonlarından; olgularının %5-10'unda en sık tibia, fibula ve skafoid kemikte görülür (39). Geç kaynama, fraktürün oluşumu ve iyileşme arasındaki sürenin uzadığı bir durumdur fakat iyileşme sonuçta gerçekleşir. Non-union ise, kaynamanın 4-6 hafta içinde başlamaması olup; iyileşme sürecinin kalıcı bozukluğudur. Mal-union ise anatomiye uygun olmayan kaynamadır. Bu komplikasyonların olası bir sakatlığı önlemek için önemli olan ayırıcı tanıları klinik olarak oldukça zordur.

Geç kaynamada kemik sintigrafisi ilk fazındaki artmış tutulumu 3-4 haftada, ikinci fazdaki ise 8-12 haftada normalize olmalıdır. Geç faz ise ortalama 2 yılda normalize olur.

Non-union radyolojik olarak hipervasküler (hipertrofik), avasküler (atrofik) olarak ikiye ayrılır. Her ikisinde de fibröz doku, hiyalin kartilaj, fibrokartilaj mevcut iken kemik doku oluşum miktarları farklıdır. Enkondral ve intramembranöz ossifikasyon görülen hipertrofik non-union uygun tedavi ile düzelebilirken sadece enkondral ossifikasyon görülen atrofik non-unionların düzelmeyeceği kabul edilir. Radyografide kallus formasyonunun görülmemesi her zaman biyolojik aktivitenin olmadığı anlamına gelmez sintigrafik değerlendirme gerektirir (40). Non-unionda kemik sintigrafisinde değişik paternlerde tutulum olabilir: belirgin artmış tutulum, tutulum bölgesinde bazen yarıç şekline olabilen fotopenik alan ya da sadece fotopenik görünüm gibi. Aktif osteogenez iyi prognoz göstergesidir.

Enfeksiyon, non-union ve geç kaynama sebepleri arasında olduğundan komplike olgularda ayırıcı tanı zor olabilmektedir. Geç fraktür komplikasyonlarındaki enfeksiyon durumu işaretli lökosit (akut enfeksiyon) veya

Ga-67 sintigrafilerindeki (kronik enfeksiyon) tutulumlar ile kemik sintigrafisi bulguları kombine edilerek saptanabilir.

4. Entesopati

Tendon, ligamentlerin kemiğe yapışma yerinde meydana gelir. Enflamatuvar, dejeneratif, metabolik, travmatik nedenlerle gelişebilir. En sık trokanter femur, pelvis, patella, kalkaneus, tuberositas humeri ve tibiada görülür. Ekleme yakın lokalize ağrı ile prezente olur. Özellikle ileri evrede radyografide erozyon, hiperosteozeis, fragmantasyon olarak tespit edilir. Sintigrafide artmış aktivite tutulumu görülür.

Abdominal, grasilis kaslarının fazla kullanan atletlerde, futbolcularda bir entesopati olan osteitis pubise (pubic symphysis) sık rastlanır. Plantar fasiite de entesopati olarak kabul edilebilir. Kalkaneus medial tuberositasında artmış aktivite tutulumu olur.

5. Yumuşak Doku Travmaları, Kompartman Sendromu

Tendon yırtıkları sprain, ligament yırtıkları strain olarak isimlendirilir. Bunların tamamen kopması kemik-kartilaj doku eşlik edip etmemesine bakılmaksızın avülsiyon olarak adlandırılır. Kemik sintigrafisinde anormal tutulumu neden olur.

Kompartman sendromunda sintigrafide basıncın arttığı alanlarda hipoaktif görünüm olup bunların superior ve inferior komşuluğunda yumuşak dokuda artmış aktivite tutulumu saptanır.

6. Eklem Yaralanmaları

En sık görülen spor yaralanmalarındandır. Dislokasyon gibi çoğu majör yaralanmanın tanısı klinik olarak kolayca yapılırken nükleer tıp özellikle kronik (dejenerasyon, osteoartrit gibi) eklem hasarını tespit etmede faydalıdır. Artritte bilateral eklemden kısmen artmış aktivite tutulumu görülür. Sinovya patolojilerinde bu alandaki epifizyal kapillerle anastomoz yapan yüksek vaskülerite nedeniyle sintigrafi erken faz imajlarında periartiküler artmış aktivite tutulumu olabilir.

7. Yumuşak Doku Kalsifikasyon Matürasyonunun Araştırılması

Myositis ossifikans radyografide kalsifikasyon görünümü ortaya çıkmadan önce sintigrafide kan akımı ve osteoblastik aktivite artışı ile karakterize olmaktadır. Matüre olmadan eksizye edildiğinde rekürrens riski oldukça yüksek bir patoloji olup matürasyonu üç fazlı kemik sintigrafisi ile değerlendirilebilir. Kemik sintigrafisinde, komşu kemik yapılar ile aynı seviyede

aktivite tutulumu matürasyonu gösterir. Alternatif olarak kemik iliği sintigrafisi ile lezyonda kemik iliğinin görüntülenmesi matürasyonu temsil eder.

8. Avasküler Nekroz

Femur başı avasküler nekrozu (AVN) değerlendirilmesinde MR ve/veya kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Sintigrafinin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (41). MR yapılamadığında kemik sintigrafisinin normal olması hastalığı ekarte ettirebilir. Kemik iliği sintigrafisi de tanıda yardımcı olabilese de erişkinlerde bu alanda koloidal ajanların tutulabilmesini sağlayacak kadar aktif kemik iliği olmadığı için çok tercih edilmez.

Özellikle kalça bölgesindeki nekrotik alanı doğru bir şekilde saptayabilmek için sintigrafik imajların yüksek kalitede olması gerekmektedir. Bu nedenle etkilenmiş ve kontralateral kalçadan SPECT görüntüleri alınmalıdır (42). Erken dönem AVN geç imajlarda hipoaktif alan tarzında ortaya çıkar. Reperatif fazda ise periferden santrale doğru giderek artan aktivite artışı gözlenir. Erişkin olgular erken dönemde genellikle asemptomatik olup, reperatif fazda semptomatik hale gelmektedir. Bu nedenle hasta genellikle erken evrede başvurulamakta ve sintigrafik görünüm etkilenen alanda aktivite artışı şeklinde olmaktadır.

Çocuklarda AVN'den çoğunlukla Legg-Calve Perthes Hastalığı sorumludur. Semptomlar hastalığın erken döneminde ortaya çıkmaktadır. Klasik sintigrafik görünüm femur başı anterolateralinde perfüzyon defektidir.

9. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu

Bazı olgularda bu hastalık sürecinde distrofi, sempatik değişiklik eşlik etmediğinden refleks sempatik distrofi (RSD) yerine kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) isimlendirmesi kullanılmaktadır. KBAS Tip I (eski RSD) belirgin majör sinir hasarı yapmayan travmadan sonra gelişir. Tek periferik sinir ile sınırlı değildir. Hissedilen ağrı travma şiddeti, iyileşme süreciyle orantısızdır. Tip II'de ise tanımlanabilir periferik sinir hasarına sekonder ekstremitelerde yanma tarzı ağrı olur.

Kemik sintigrafisi tanı koymaya yardımcı olup hastalığın evrelemesi, takibi, tedavi yanıtının ve prognozun öngörülmesinde faydalıdır (43,44). Erken KBAS Tip I tanısında sintigrafinin duyarlılığı %73-96, özgüllüğü %86-100'dür (45). Sintigrafik bulgular hastalığın evresi, hastanın yaşı, predispozan yaralanma türü, lokalizasyonuna göre farklılık gösterir.

Sıfır-6 ay arasında kemik sintigrafisinin 3 fazında da artmış aktivite tutulumu görülür. Etkilenen el/

ayakta difüz hiperemi; etkilenen bölgede veya tüm ekstremitelerde geç imajlarda periartiküler artmış aktivite tutulumu karakteristiktir. Bu klasik patern KBAS Tip I'in inaktivite atrofisinden ayırımını sağlar. Altı ay-1 yıl arasındaki distrofik fazda ilk iki fazdaki bulgular normale döner ancak geç imajlardaki periartiküler tutulum devam eder. Bir yıldan sonra atrofik fazda ise flow ve blood-pool imajlarında perfüzyon azalır, geç fazdaki bulgular ise normale döner. Özellikle üst ekstremiteler için tanımlanan bu tipik sintigrafik patern ayak ve dizde yaralanmalarında, çocuk/adölesanda, paralitlik olgularda, ağırlı ekstremitenin persistan kullanıldığı durumlarda, KBAS Tip I geç fazında izlenmeyebilir.

10. Spondilolizis

Pars interartiküleristeki lezyonların spektrumu şöyledir: Spondilolizis olmadan stres reaksiyonu (eşlik eden anormalite, skleroz, fraktür hattı olmadan planar/ SPECT imajlarda artmış tutulum), spondilolizis (SPECT'de tutulum artışı, BT'de kırık çizgisi) ve eski iyileşmiş kaynamama (radyofarmasötik tutulumu yok, BT'de sklerotik sınırlı kırık hattı).

Genç sporcularda bel ağrısının en sık nedeni istmik spondilolizisdir. İstmik spondiloliz, genellikle tekrarlayan zorlu hiperekstansiyon ve rotasyonla ilişkili pars interartiküleris kırığını temsil eder. Nöral arkin eksik kemik olgunlaşması ve tekrarlayan stres yaralanması nedeniyle adölesan büyüme atağı sırasında daha yüksek bir insidansa sahiptir (46,47) ancak kalıtım da rol oynar (48). Haltercilerde %36 oranında rapor edilmiştir (49).

Bilateral spondilolizis yaygındır, olguların büyük çoğunluğu L5'te ardından L4'tedir (50). Bilateral pars interartiküleris defektlerine spondilolizis eşlik edebilir. Spondilolizis en sık L5 vertebraının sakrum üzerinden anteriora dislokasyonu şeklindedir.

Spondilolizis uni/bilateral, aktivite ile artan, non-radiküler, fokal KBA ile prezente olur. Lomber radyografisi ile saptanan defekt alanındaki aktif remodellingi doğrulamak için SPECT/BT veya MR ile daha fazla değerlendirme gerekir (sırasıyla artan aktivite tutulumu veya kemik iliği ödemi). Unilateral spondilolizise ileri dönemde stabil olmayan bir nöral arka kompensatuar fizyolojik yanıtı bağı olarak kontralateral pars interartiküleriste BT'de skleroz olarak tespit edilen kontralateral stres ve pedikül, lamina hipertrofisi eşlik edebilir (51,52). Kemik sintigrafisi akut spondilolizis ile kronik non-union fraktür ayırıcın tanısını yapabilir.

Spondilolizis tanısında SPECT ve MR ile karşılaştıran bir çalışmada, SPECT'de tespit edilen 50 lezyondan sadece 40'ının MR ile tespit edilebildiğini; SPECT negatif

MR pozitif olgu tespit edilmediği yayınlanmıştır (53). SPECT kemik sintigrafisi spondilolistezisi saptamada MR ve BT'ye üstündür (47).

11. Pedikül Stres Reaksiyonu/Kırıkları

Pedikül, nöral arktaki en zayıf ikinci noktadır. Pedikül yaralanmaları genellikle kontralateral spondilolizis ile birlikte görülmekle birlikte izole yaralanmalar da bildirilmiştir (54). Kemik sintigrafisindeki artmış aktivite tutulumu bu bölgedeki stres kırığı ile pediküler kleft gibi gelişimsel bir nedenden kaynaklanan defektin ayırımına yardımcı olur (55).

12. Vertebra Apofiz Kırıkları

Kemik sintigrafisinde farklı yaş gruplarındaki fizyolojik tutulumları patolojik olanlardan ayırt etmek için iskelet sistemi gelişimini bilmek önemlidir. Vertebralarda 3, sakrumda 21 primer ossifikasyon merkezi olup bunlar genelde puberteden önce kapanıp adölesan yaş grubunda görülmez. Adölesan çağda görülmeye başlanan sekonder ossifikasyon merkezleri (apofiz) geç adölesan, erken erişkinlik döneminde kapanır. Her lomber vertebra için 7, torasik vertebra için 5 ve sakrum için değişken sayıda apofiz vardır. Bu alanlarda fizyolojik olarak hafif düzeyde, simetrik aktivite tutulumu görülür. Apofiz kapanması asimetrik olursa tek taraflı tutulum fraktür ile karıştırılabilir (56). Diğer ossifikasyon merkezlerinden yüksek olmayan minimal tutulum, BT'de düzgün yuvarlak, iyi sınırlı kortike marj ve belirli lokalizasyon apofizlerin küçük fraktürlerden ayırımını sağlar (57). Adölesan yaş aralığında, çoğu henüz füzyone olmadığından, vertebra apofizlerinde kırıklar meydana gelebilir. Sintigrafide apofizdeki yoğun artmış aktivite tutulumu akut avulsiyon kırığını temsil edebilir.

C. Diğer Hibrit Görüntüleme Yöntemleri

Kas-iskelet sistemi patolojilerinde klinik uygulamada etkinliği kanıtlanmış olan diğer nükleer tıp görüntülemeleri flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) veya F-18 sodyum florür (NaF) ile yapılan pozitron emisyon tomografisidir (PET).

1. F-18 NaF PET/BT

F-18 NaF, kemik sintigrafisinde kullanılan Tc-99m işaretli fosfonatlar gibi kemik metabolizmasının gösteren bir ajandır. F-18 NaF PET'in kemik sintigrafisine göre avantajları:

- Çözünürlüğünün daha yüksek olması ve bu nedenle çapı 5 mm olan lezyonları bile saptayabilmesi (SPECT'de yaklaşık 1 cm).

- Kemik metabolizmasının arttığı patolojik odaklarda F-18 NaF tutulumunun, Tc-99m işaretli fosfonatlardan en az 2 kat yüksek olması (yüksek kontrast).
- F-18 NaF'nin vasküler yataktan wash-outunun çok daha hızlı ve buna paralel olarak enjeksiyon ile görüntüleme arasındaki sürenin kemik sintigrafisine göre çok daha kısa olması.
- Osteolitik metastazlar ile aksiyel iskeleti tutan metastatik lezyonlarda daha duyarlı olması (58).

2. F-18 FDG PET/BT

F-18 FDG PET en sık kullanılan PET ajanıdır. Malign-benign yumuşak doku/kemik lezyonları ile iskelet sistemi hastalıklarının görüntülenmesinde oldukça etkindir. Enflamasyonu tespit etmede çeşitli patolojilerde kullanılmakta olup faset artropatisi tanısında da ümit vermektedir (59).

Spondilodiskit tanısında kontrastlı MR'ın duyarlılığı %96, özgüllüğü %94 olup (60), ana görüntüleme yöntemidir ancak metalik implantlar, postoperatif değişiklikler tanı koymada probleme neden olur. Spondilodiskit şüphesi olan olgularda MR'da okuyucular arasındaki uyumun düşük olması ve vertebranın kronik enflamasyonunda bazen yetersiz olması nedeniyle FDG PET tercih edilebilir. Uzayan bel ağrısı olan özellikle kronik hastalık, immünosüpresif ilaç kullanımı, iv bağımlılık, spinal operasyon gibi risk faktörü olan olgularda ilk iki haftada MR negatif olabildiğinden FDG PET spondilodiskit tanısı koymada yararlı bir görüntüleme yöntemidir (61).

On iki çalışmayı içeren bir meta-analizde FDG PET'in spondilodiskit tanısında duyarlılığı %97, özgüllüğü %88 olarak tespit edilmiştir (62). Kemik, Ga-67, anti-granülosit antikör sintigrafilerinden daha doğru tanı koyup; tanı ve takipte MR kadar doğru sonuçlar verir (63,64). MR şüpheli olgularda bile enfeksiyonu dejeneratif değişikliklerden ayırabilen oldukça duyarlı bir görüntüleme yöntemidir (65,66).

3. PET/MR

PET/MR simültane çekim sayesinde temporal dalgalanma kaynaklı anatomik kaymaları en aza indirmiştir. Bu da ağrı kaynağının lokalizasyonunu doğru tespit etmede bir avantajdır.

Solid tümörü olan 67 olguluk çalışmada kemik metastazlarının tespitinde FDG PET/MR duyarlılığını %100 FDG PET/BT'ninkini ise %94 tespit edilmiştir (67). Ancak aynı çalışma PET/BT'nin hipersklerotik, benign kemik lezyonların tanısında daha kıymetli olduğunu savunmaktadır.

Kemik lezyonların tanımlanmasında duyarlı olan NaF PET ile spesifik olan difüzyon ağırlıklı imajların kombinasyonu en doğru seçim olabilir (68). PET/MR sayesinde bu iki çekim tek seansta yapılabilir.

Kronik siyatiği olan 9 olgu ile yapılan F-18 FDG PET/MR çalışmasında; 5 olguda disk herniasyonuna sekonder spinal sinirde artmış tutulum saptanırken 4 olguda MR'da anomalite hafifken veya yokken FDG tutulumu gösteren bacak kası, periferik sinir, faset eklem lezyonu tespit edilmiştir. Yazarlar aktivite tutulum olan alanlardaki lezyonun tanımlanması için MR'ın gerekli olduğunu savunmuşlardır (69).

Lomber faset artropatisi tanılı 10 olguda (sağ-sol 20 lokalizasyon, toplam 100 faset eklem) FDG PET/MR çekimlerini inceleyen pilot çalışmada lokalizasyonların %60'ında PET, MR ve ağrı tarafı uyumlu iken; palpasyonda hassasiyet tespit edilen 14 lokalizasyonun %64'ünde MR veya PET pozitifliği saptanmıştır (70). Hassasiyet olmayan tarafların %50'sinde ise MR ve PET pozitifliği tespit edilmiştir. Çekimden önce terapötik enjeksiyon endikasyonu konan 29/100 eklemine ise sadece 10'unun görüntülerde PET ve/veya MR'da patoloji tespit edilmiştir. Bu 10 olgunun sadece 1'inde patolojik lezyon ile tedavi planlanan alan tamamen uyumlu iken 5'inde kısmen uyumlu 4'ünde tamamen uyumsuzmuş. Bu bulgular görüntülemelerin hasta yönetiminde belirgin değişiklik yapabileceğini gösterebileceği gibi düşük duyarlılık-özellikli de temsil edebilir. Her iki durum için de daha büyük kohortlu çalışmalar gerekmektedir. Ancak olgulardaki PET ve MR'ın yüksek korelasyonu faset artropatisinde PET veya MR'ın ilk değerlendirmede tek başlarına yeterli olabileceğini düşündürmüştür. Tedavi yanıtını değerlendirmedeki değerlerini belirlemek için ise ek çalışmalar gereklidir.

Sonuç

Kronik bel ağrısı toplumlarda en sık tariflenen ağrı çeşididir. Sağlık harcamalarının önemli bir bölümünü oluşturup; sosyal yaşamı, psikolojiyi belirgin olarak etkilemektedir. Bu nedenle doğru tanı sonrası uygun tedavi planı bu olgularda oldukça önemlidir. SPECT/BT özellikle diğer görüntülemelerde birçok lezyon tespit edilen olgularda ağrının kaynağını doğru bir şekilde tespit edip ayırıcı tanı ile spesifik tanıyı mümkün kılar; enjeksiyon gibi hedeflenmiş tedavilere yol gösterici olarak kullanılabilir. Bazı olgularda ise negatif tarama en değerlisidir.

Travmatik/sportif yaralanmalarda erken dönemde anatomik görüntülemeler yalancı negatif olabilir veya

yaygın travmalı olgularda görüntüleme alanına girmeyen bazı lezyonları atlayabilir. SPECT/BT gibi ek radyasyon maruziyeti olmadan aynı seansta yapılan, tüm vücut hibrit görüntülemeler, iskelet lezyonlarının anatomisi ve metabolizması hakkında bilgi verip hem erken tanıyı ve erken dönemde tedaviyi mümkün kılar hem de diğer görüntülemeler ile atlanabilen lezyonları tespit edebilir.

Kaynaklar

1. Kanmaz B, Collier BD, Liu Y, et al. SPET and three-phase planar bone scintigraphy in adult patients with chronic low back pain. *Nucl Med Commun* 1998;19:13-21.
2. Han LJ, Au-Yong TK, Tong WC, et al. Comparison of bone single-photon emission tomography and planar imaging in the detection of vertebral metastases in patients with back pain. *Eur J Nucl Med* 1998;25:635-638.
3. Papathanassiou D, Bruna-Muraille C, Jouannaud C, et al. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine* 2009;76:474-480.
4. McDonald M, Cooper R, Wang MY. Use of computed tomography-single-photon emission computed tomography fusion for diagnosing painful facet arthropathy: technical note. *Neurosurg Focus* 2007;22:e2.
5. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 2006;15:169-191.
6. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, et al. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine* 2004;29:79-86.
7. Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain. *Lancet* 1999;5:581-585.
8. Hildebrandt J, Mannion AF, Ursin H, et al. European guidelines for the management of chronic non-specific low back pain. Bergen, Norway, European Commission, Research Directorate-General, Department of Policy, Co-ordination and Strategy, 2004.
9. Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *J Gen Intern Med* 2001;16:120-131.
10. Heuch I, Foss IS. Acute low back usually resolves quickly but persistent low back pain often persists. *J Physiother* 2013;59:127.
11. Pengel LH, Herbert RD, Maher CG, et al. Acute low back pain: systematic review of its prognosis. *BMJ* 2003;327:323.
12. Mehling WE, Gopisetty V, Bartmess E, et al. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States: a 2-year prospective cohort study. *Spine* 2012;37:678-684.
13. Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 1988;318:291-300.
14. Wiesel SW, Tsourmas N, Feffer HL, et al. A study of computer assisted tomography. I. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. *Spine* 1984;9:549-551.

15. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994;331:69-73.
16. Stadnik TW, Lee RR, Coen HL, et al. Annular tears and disk herniation: prevalence and contrast enhancement on MR images in the absence of low back pain or sciatica. *Radiology* 1998;206:49-55.
17. Willard FH. The lumbosacral connection: The ligamentous structure of the low back and its relationship to back pain. In *The Integrated Function of the Lumbar Spine and Sacroiliac Joint*, Proceedings of the Second International Congress on Low Back Pain Edited by: Vleeming A, Mooney V, Dorman T, Snijders C, 1995.
18. Malham G, Parker R, Ballok Z, et al. Bone scans are reliable for the identification of lumbar disk and facet pathology. *Global Spine J* 2015;5:23-30.
19. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:15.
20. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, et al. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine* 1995;20:1878-1883.
21. Ryan PJ, Evans PA, Gibson T, et al. Chronic low back pain: comparison of bone SPECT with radiography and CT. *Radiology* 1992;182:849-854.
22. Holder LE, Machin JL, Asdourian PL, et al. Planar and high-resolution SPECT bone imaging in the diagnosis of facet syndrome. *J Nucl Med* 1995;36:37-44.
23. Shur, N, Corrigan, A, Agrawal, K, et al. Radiological and Radionuclide Imaging of Degenerative Disease of the Facet Joints. *Indian J Nucl Med* 2015;30:191-198.
24. Maldonado A, Vera U, Carrascoso J, et al. High resolution bone SPECT-CT in the evaluation of chronic low back pain and facet joint arthropathy. Experience in 150 patients. *J Nucl Med* 2019;60:1292.
25. Dolan AL, Ryan PJ, Arden NK, et al. The value of spect scans in identifying back pain likely to benefit from facet joint injection. *Br J Rheumatol* 1996;35:1269-1273.
26. Morrison W, Schweitzer ME, Wapner KL, et al. Osteomyelitis in diabetics: clinical accuracy, surgical utility and cost effectiveness of MR imaging. *Radiology* 1995;196:557-564.
27. Tamm AS, Abele JT. Bone and gallium single photon emission computed tomography is equivalent to magnetic resonance imaging in the diagnosis of infectious spondylodiscitis: A retrospective study. *Can Assoc Radiol J* 2017;68:41-46.
28. Love C, Petel M, Lonner BS, et al. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 2000;25:963-977.
29. Delpassand ES, Garcia JR, Bhadkmar V, et al. Value of SPECT imaging of the thoraco-lumbar spine in cancer patients. *Clin Nucl Med* 1995;20:1047-1051.
30. Matin P. Bone scintigraphy in the diagnosis and management of traumatic injury. *Semin Nucl Med* 1983;2:104-121.
31. Brynin R, Gardiner L. Missed lumbar transverse process fractures in a high school football player. *Journal of manipulative and physiological therapeutics. J Manipulative Physiol Ther* 2001;24:123-126.
32. Slipman CW, Jackson HB, Lipetz JS, et al. Sacroiliac joint pain referral zones. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:334-338.
33. Sembrano JN, Polly Jr DW. How often is low back pain not coming from the back? *Spine* 2009;34:27-32.
34. Bozkurt MF, Ugur O, Ertenli I, et al. Combined use of bone and bone marrow scintigraphies for the diagnosis of active sacroiliitis: a new approach. *Ann Nucl Med* 2001;15:117-121.
35. Scheyerer MJ, Pietsch C, Zimmermann SM, et al. SPECT/CT for imaging of the spine and pelvis in clinical routine: a physician's perspective of the adoption of SPECT/CT in a clinical setting with a focus on trauma surgery. *Eur Journal Nuc Med Mol Imaging* 2014;41(Suppl 1):59-66.
36. Light TR. Musculoskeletal introduction: clinical applications of musculoskeletal nuclear medicine. In: Henkin RE, Boles MA, Wagner RH et al. *Nuclear Medicine. USA, Mosby-Yera Book* 1996;1123-1156.
37. Rupani HD, Holder LE, Espinola DA, et al. Three-phase radionuclide bone imaging in sports medicine. *Radiology* 1985;156:187-196.
38. Fredericson M, Salamanca L, Beaulieu C. Sacral stress fractures: tracking down nonspecific pain in distance runners. *Phys Sportsmed* 2003;31:31-42.
39. Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(Suppl 355):22-30.
40. Niikura T, Lee SY, Sakai Y, et al. Comparison of radiographic appearance and bone scintigraphy in fracture nonunions. *Orthopedics* 2014;37:44-50.
41. DeSmet AA, Dalinka MK, Alazraki N, et al. Diagnostic imaging of avascular necrosis of the hip. *Radiology* 2000;215:247-254.
42. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, et al. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001;45:27-37.
43. Thrall JH, Ziessman HA. Skeletal System. In: Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *Nuclear Medicine. The Requisites. 2nd Edition. USA: Mosby; 2001;110-145.*
44. Fournier RS, Holder LE. Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies. *Semin Nucl Med* 1998;28:116-123.
45. Zyluk A, Birkenfeld B. Quantitative evaluation of three-phase bone scintigraphy before and after the treatment of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy. *Nucl Med Commun* 1999;20:327-333.
46. Micheli LJ, Wood R. Back pain in young athletes. Significant differences from adults in causes and patterns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:15-18.
47. Standaert CJ. Low back pain in the adolescent athlete. *Phys Med Rehab Clin N Am* 2008;19:287-304.

48. Fredrickson BE, Baker D, McHolick WJ, et al. The natural history of spondylolysis and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:699-707.
49. Trainor TJ, Trainor MA. Etiology of low back pain in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2004;3:41-46.
50. Amato M, Totty WG, Gilula LA. Spondylolysis of the lumbar spine: demonstration of defects and laminal fragmentation. *Radiology* 1984;153:627-629.
51. Sherman FC, Wilkinson RH, Hall JE. Reactive sclerosis of a pedicle and spondylolysis in the lumbar spine. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:49-54.
52. Tehranzadeh J, Andrews C, Wong E. Lumbar spine imaging. Normal variants, imaging pitfalls, and artifacts. *Radiol Clin North Am* 2000;38:1207-1253.
53. Masci L, Pike J, Malara F, et al. Use of the one-legged hyperextension test and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active spondylolysis. *Br J Sports Med* 2006;40:940-946.
54. Amari R, Sakai T, Katoh S, et al. Fresh stress fractures of lumbar pedicles in an adolescent male ballet dancer: case report and literature review. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:397-401.
55. Johansen JG, McCarty DJ, Haughton VM. Retrosomatic clefts: computed tomographic appearance. *Radiology* 1983;148:447-448.
56. Cardoso HF, Pereira V, Rios L. Chronology of fusion of the primary and secondary ossification centers in the human sacrum and age estimation in child and adolescent skeletons. *Am J Phys Anthropol* 2014;153:214-225.
57. Broome DR, Hayman LA, Herrick RC, et al. Postnatal maturation of the sacrum and coccyx: MR imaging, helical CT, and conventional radiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:1061-1066.
58. Buck AK, Schirrmeyer H, Reske SN. Musculoskeletal tumors. In: Oehr P, Biersack HJ, Coleman E, editors. *PET and PET CT in oncology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004;275-289.
59. Wu C, Li F, Niu G, et al. PET imaging of inflammation biomarkers. *Theranostics* 2013;3:448-466.
60. Modic M, Feiglin DH, Piraino DW, et al. Vertebral osteomyelitis: assesment using MR. *Radiology* 1985;57:157-166.
61. Haroon A, Zumla A, Bomanji J. Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in focal and generalized infectious and inflammatory disorders. *Clin Infect Dis* 2012;54:1333-1341.
62. Prodromou ML, Ziakas OD, Poulou LS, et al. FDG PET is a robust tool for the diagnosis of spondylodiscitis: a meta-analysis of diagnostic data. *Clin Nucl Med* 2014;39:330-335.
63. Gratz S, Dorner J, Fischer U, et al. F-18-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:516-524.
64. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nucl Med* 2016;57:1406-1412.
65. Kim S, Lee JS, Suh KT, et al. Differentiation of tuberculous and pyogenic spondylitis using double phase 18F-FDG PET. *The Open Med Imag J* 2008;2:1-6.
66. Lee IS, Lee JS, Kim SJ et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in pyogenic and tuberculous spondylitis: Preliminary study. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:587-592.
67. Beiderwellen K, Huebner M, Heusch P, et al. Whole body F18 FDG PET/MRI vs. PET/CT in assesment of bone lesions in oncological patients: initial results. *Eur Radiol* 2014;24:2023-2030.
68. Rosenkrantz AB, Freidman K, Chandarana H, et al. Current status of hybrid PET/MRI in oncologic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206:162-172.
69. Cipriano PW, Yoon D, Gandhi H, et al. 18F-FDG PET/MRI in Chronic Sciatica: Early Results Revealing Spinal and Nonspinal Abnormalities. *J Nucl Med* 2018;59:967-972.
70. Lehman VT, Diehn FE, Broski SM, et al. Comparison of [18F] FDG-PET/MRI and clinical findings for assessment of suspected lumbar facet joint pain: A prospective study to characterize candidate nonanatomic imaging biomarkers and potential impact on management. *AJNR Am J Neuroradiol* 2019;40:1779-1785.



Kemik ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Nükleer Tıp: SPECT ve PET ile Güncel Durum

Nuclear Medicine in Bone and Soft Tissue Infections: Current Situation with SPECT and PET

© Evrim Süre Budak¹, © Funda Aydın²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanı ve tedavisi diğer enfeksiyonlara oranla daha zordur. Spesifik tek bir tanısal yöntem bulunmadığından, klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik/histopatolojik ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanıldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda kullanılan radyolojik yöntemlerdir ve anatomik değişiklikler üzerinden tanısal fayda sağlar. Radyonüklit görüntüleme ise, anatomik değişiklikler henüz ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değerlendirme yapılabilmesine ve hastalığın daha erken dönemde tespit edilebilmesine olanak tanır. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında kullanılan başlıca nükleer tıp yöntemleri, üç fazlı kemik sintigrafisi (ÜFKs), Galyum-67 (Ga-67) sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisidir (İLs). Her testin birtakım limitasyonları bulunmaktadır. ÜFKs, duyarlı bir test olmasına rağmen, özellikle altta yatan kemik anomalileri varlığında düşük özgülüğe sahiptir. Ga-67 sitratın enjeksiyon-görüntüleme aralığı uzun olup, tümör, travma, aseptik enflamasyon durumlarında yalancı pozitif tutulum gösterebilir. Primer olarak vertebra enfeksiyonlarında tercih edilir. İLs, vertebra enfeksiyonları dışında komplike osteomyelit olgularında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ancak donanımlı personel-ortam ve sterilite gerektiren zahmetli bir işlemdir ve optimal tanı için kemik iliği sintigrafisi ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. İşaretli antigranülosit antikolar ve antikor fragmanları gibi yeni alternatif *in vivo* işaretleme yöntemlerinin araştırılmasına rağmen, bunların da birtakım limitasyonları olduğundan rutin kullanıma girememişlerdir. Son yıllarda, bu konvansiyonel

Abstract

Diagnosis and treatment of bone and soft tissue infections are more difficult than other infections. Since there is no single specific diagnostic method, a multidisciplinary approach is required in which clinical, laboratory, microbiological/histopathological and imaging methods are used together. Direct radiographs, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging are radiological methods used in diagnosis and provide diagnostic benefit through anatomical changes. Radionuclide imaging, on the other hand, allows functional and metabolic evaluation and early detection of the disease before anatomical changes occur. The main nuclear medicine methods used in musculoskeletal infections are three-phase bone scintigraphy (TPBS), Gallium-67 (Ga-67) citrate scintigraphy, and labeled leukocyte scintigraphy (LLs). Each test has some limitations. Although TPBS is a sensitive test, it has low specificity, especially in the presence of underlying bone anomalies. Ga-67 citrate has a long injection-imaging interval and may show false positive uptake in cases of tumor, trauma, and aseptic inflammation. It is primarily preferred in spine infections. LLs is the first preferred imaging method in cases of complicated osteomyelitis except spinal infections. However, it is a laborious process that requires equipped personnel-environment and sterility, and it should be evaluated together with bone marrow scintigraphy for optimal diagnosis. Although new alternative *in vivo* labeling methods such as labeled antigranulocyte antibodies and antibody fragments have been investigated, they have not been used routinely due to some limitations. In recent years, with the combination of these conventional methods with

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Funda Aydın, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta: afunda12@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7110-549X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yöntemlerin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT/BT) ile kombinlenmesi ve 2-F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografinin (PET/BT) kullanıma girmesi ile tanısal doğruluk ve güvenilirlik oranlarında önemli gelişme sağlanmıştır. SPECT/BT, tutulum alanının doğru anatomik lokalizasyonuna, enfeksiyon yayılımının doğru şekilde saptanmasına ve özellikle kemik-yumuşak doku enfeksiyonlarının ayırımına olanak sağlar. FDG PET/BT'nin özellikle spinal enfeksiyonların tanısında duyarlılığı ve negatif öngörü değeri yüksektir. Metalik implantı olan hastalarda da tanısal duyarlılığı yüksektir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında da kullanılmakla birlikte, etkinliği daha düşüktür. Kafa tabanı osteomyelitinde de kullanımı artmaktadır. Ga-68 sitrat, 6"-F-18 fuoromaltotriose, F-18 F-p-Aminobenzoik asit (F-PABA) ve iyot-124 fialuridin (I-124 FIAU) gibi daha spesifik yeni PET farmasötikleri geliştirmeye yönelik çalışmalar halen sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları, radyonüklit görüntüleme, SPECT/BT, FDG PET/BT

single photon emission computed tomography (SPECT/CT) and the introduction of 2-F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET/CT), significant improvements in diagnostic accuracy and reliability have been achieved. SPECT/CT allows the correct anatomical localization of the involvement area, accurate detection of the spread of infection, and especially the differentiation of bone-soft tissue infections. FDG PET/CT has high sensitivity and negative predictive value, especially in the diagnosis of spinal infections. It also has high diagnostic sensitivity in patients with metallic implants. Although it is also used in diabetic foot infections, its effectiveness is lower. Its use is also increasing in skull base osteomyelitis. Studies are still ongoing to develop more specific new PET pharmaceuticals such as Ga-68 citrate, 6"-F-18 fuoromaltotriose, F-18 F-p-Aminobenzoic acid (F-PABA) and iodine-124 fialuridine (I-124 FIAU).

Keywords: Bone and soft tissue infections, radionuclide imaging, SPECT/CT, FDG PET/CT

Giriş

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavi başarısı vücudun diğer enfeksiyonlarına oranla daha düşüktür. Ayrıca hematogen yayılım nedeniyle sepsis riski bulunduğundan enfeksiyon odağının doğru şekilde tespit edilip uygun tedaviye olabildiğince erken başlanması kritik öneme sahiptir. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tanı; klinik, laboratuvar, mikrobiyolojik/histopatolojik ve görüntüleme yöntemlerinin bir arada kullanılması ile konur. Kronik enfeksiyonlar, anatomik bölgeye ait tanısal güçlükler, post-operatif olarak bölge anatomisi ve fizyolojisinin değişmesi tanıya varmayı zorlaştıran önemli faktörlerdir. Direkt grafiler (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi radyolojik yöntemlerin pozitifleşmesi için anatomik değişikliklerin oluşması gerektiğinden erken dönemde tanısal performansları nispeten daha düşüktür. Ayrıca altta yatan/eşlik eden patofizyolojik değişiklikler tanısal zorluklara yol açabilmektedir. Radyonüklit görüntüleme ise, anatomik değişiklikler henüz ortaya çıkmadan fonksiyonel ve metabolik değerlendirme yapılabilmesine ve hastalığın daha erken dönemde tanınabilmesine olanak sağlar. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarında kullanılan başlıca nükleer tıp yöntemleri, üç fazlı kemik sintigrafisi (ÜFKs), Galyum-67 (Ga-67) sitrat sintigrafisi ve işaretli lökosit sintigrafisidir (İLs). Her testin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Son yıllarda, bu konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerinin, tek foton emisyon bilgisayarlı

tomografi (SPECT)/BT ile kombinlenmesi ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT'nin kullanıma girmesi ve daha spesifik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile tanısal doğruluk ve güvenilirlik oranlarında önemli gelişmeler sağlanmıştır (1).

Kemik ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Radyonüklit Görüntüleme: Radyofarmasötikler

Tek Foton Yayan Radyofarmasötikler

Tc-99m İşaretli Difosfanatlar (MDP/HDP)

Tutulum mekanizması, difosfanatların kemik mineral matriksindeki hidroksiapatit kristallerine adsorpsiyon ile bağlanması üzerindedir. Tutulum derecesi, bölgesel kan akımı ve osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. ÜFKs; dinamik perfüzyon fazı, bunu takip eden statik kan havuzu/yumuşak doku fazı ve enjeksiyondan 2-4 saat (s) sonra elde edilen kemik fazından oluşur. Osteomyelitte (OM), her üç fazda da artmış aktivite tutulumu izlenirken; yumuşak doku enfeksiyonlarında sadece ilk iki fazda aktivite tutulumu gözlenir, kemik fazında ise tutulum gözlenmez. ÜFK'nin kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarını göstermede duyarlılığı oldukça yüksektir; tutulum olmaması enfeksiyonu ekarte ettirir. Ancak osteoblastik aktivite artışına neden olan kırık, geçirilmiş cerrahi, metabolik kemik hastalığı gibi ek patolojiler, tetkikin özgüllüğünü düşürmektedir. Enfeksiyon riski düşük olan hastalarda tarama yöntemi olarak kullanılabilir (2).

Ga-67 Sitrat

Ga-67 sitrat, sideroforlara yüksek afinite ile bağlanan bir demir analogudur. Enfeksiyonda Ga-67 tutulum mekanizması pek çok faktöre bağlıdır. Enjekte edilen dozun %90'ı plazmadaki transferine bağlandığından, artmış kan akımı ve vasküler membran geçirgenliği nedeniyle enfeksiyon bölgesinde yüksek tutulum gösterir. Burada transferinden ayrılarak enflamatuvar eksüdalarda yüksek konsantrasyonda bulunan bir diğer plazma proteini olan laktoferrine bağlanır. Bakteriler tarafından üretilen sideroforlar ile kompleks oluşturarak bakteri içerisine girer ve hatta makrofajlarca fagosite edilir; bir kısmı da lökositlerce bağlanır (1). Yarı ömrü 78 saattir ve görüntüleme enjeksiyondan 48-72 s sonra yapılır. ÜFKs ile birlikte kullanımı özgüllüğünü artırır (3). Ga-67 sintigrafisinde tutulum ÜFKs'ye oranla daha fazla ise veya her iki tetkikte aktivite dağılım lokalizasyonları uyumsuz ise OM pozitifdir. Ga-67 sintigrafisi normale veya her iki tetkikte aktivite tutulumu lokalizasyon olarak uyumlu, fakat tutulum intensitesi ÜFKs'ye oranla daha düşüğe, OM negatiftir. Tutulum her iki tetkikte lokalizasyon olarak uyumlu ve eşit düzeyde ise OM şüphelidir (2,3). Primer olarak vertebra enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (2), nötropenik hastalarda da öncelikli olarak tercih edilebilir. Şüpheli OM olgularında başarılı tedavi sonrasında, kırık, protez gevşemesi veya ortopedik girişim alanlarında artmış Ga-67 tutulumu izlenmesi tanıyı zorlaştırabilir (4).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi (*in vitro*)

İşaretleme, *in vitro* olarak In-111 oxine (In) veya Tc-99m heksametil propilenamin oksim (HMPAO) kullanılarak yapılır. Tutulum kemotaksise, işaretlenen hücre tipine, sayısına ve enflamatuvar cevabın hücresel komponentine bağlı olarak değişir. İşaretlenen hücrelerin çoğunu nötrofiller oluşturur ve sayı optimal bir görüntüleme için en az 2000/µl olmalıdır. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlarda tanısal başarı yükseken; tüberküloz (tbc) gibi lenfositik yanıtın baskın olduğu durumlarda, parazitik enfeksiyonlarda, diyabet gibi lökosit migrasyonunun bozulduğu durumlarda ve nötropenik hastalarda tanısal etkinliği düşüktür. Hastadan alınan kan işaretlenip hastaya geri verildiğinden, sterilite gerektiren, zaman alıcı bir işlemdir. In-111 ile, işaretli hücrelerin re-infüzyonundan 18-30 s sonra görüntüleme yapılır. Avantajları; yarı ömrünün uzun olması (67 s) nedeniyle geç görüntüleme yapılabilmesi, biyodağılımının karaciğer, dalak ve kemik iliği (Kİ) yani retiküloendotelyal sistem (RES) ile sınırlı olması, işaretleme stabilitesi ve tamamlayıcı Kİ sintigrafisi (Kİs) ile eş zamanlı

yapılabilmesidir. Dezavantajları ise; siklotron ürünü olması nedeniyle temininin zor olması, rezolüsyonunun düşük olması ve re-infüzyon-görüntüleme aralığının uzun olmasıdır (5). Tc-99m HMPAO ile, re-infüzyondan sonraki birkaç saat içerisinde görüntüleme yapılabilir, RES'ye ek olarak üriner sistem, kalın bağırsak ve safra kesesinde de tutulum olur. Re-infüzyon/görüntüleme aralığının kısa olması, rezolüsyonunun yüksek olması ve SPECT/BT ile görüntüleme yapılabilmesi önemli avantajlarıdır. Dezavantajları ise, düşük işaretleme stabilitesi, kısa yarı ömrü nedeniyle geç görüntüleme yapılamaması, RES'ye ek olarak üriner sistem ve bağırsak aktivitesinin olması, eş zamanlı Kİ sintigrafisi yapılamaması ve donanımlı personel-ortam gerektirmesidir. Tc-99m HMPAO'dan sonra, Kİs için 48-72 s beklenmesi gerekmektedir (5). Kİ aspirasyonundan sonra, kemik greftlerinde, travmatik-dejeneratif artrit, gut artritinde, fraktürlerde (ilk 2 aylık dönemde), akut kemik infarktı ve yabancı cisim reaksiyonlarında non-spesifik işaretli lökosit akümüasyonu saptanabilir (6). İLs öncesi antibiyotik tedavisinin kesilmesi tartışmalı bir konudur; gerek olmadığını savunan yazarlar yanında tetkikin doğruluğunu etkilediğini belirten, şüpheli sonuç durumunda iki hafta sonra tetkikin tekrarını öneren görüşler de mevcuttur (7). İLs, tedavi yanıt değerlendirilmede de kullanılabilir (8).

İLs, vertebral OM hariç komplike OM'lerin çoğunda ilk seçenek radyonüklit görüntüleme yöntemidir. Ancak tanısal doğruluğu artırmak için Kİs ile birlikte değerlendirilmelidir. Kİs, Tc-99m ile işaretli sülfür kolloid veya nanokolloid kullanılarak RES'in görüntülenmesi esasına dayanır. Biyodağılımı İLs'ye benzerdir. OM'de; İLs'de artmış tutulum izlenen alanda Kİs'de tutulum izlenmez. Bunun nedeni de lökosit migrasyonunun Kİ'yi baskılamasıdır. İLs ve Kİs birlikte yapılması ile tanısal doğruluk %90 civarına ulaşır (8). Ancak aplastik anemi, miyeloproliferatif hastalıklar veya Kİ metastazlarının varlığında, Kİ'de artmış aktivite tutulumu yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (9).

İşaretli Lökosit Sintigrafisi (*in vivo*)

In vitro lökosit işaretleme tekniğinin zahmetli olması, teknik donanım gerektirmesi, kontaminasyon riski bulunması ve lökopenik hastalarda uygulanamaması, Kİs gibi ek tetkikler gerektirmesi gibi limitasyonları bulunmaktadır. Bu nedenle antigranülosit antikoları veya antikor fragmanlarının işaretleme gibi alternatif *in vivo* yöntemler geliştirilmiştir.

*İnsan Poliklonal İmmünoglobulin-G Sintigrafisi (İPiGs): İnsan poliklonal immünoglobulin-G, antijen

spesifik bir antikor olmamasına rağmen enfeksiyon yerinde biriktiği gösterilmiştir. İPİGs, Tc-99m veya In-111 ile işaretlenerek yapılabilir. Tutulum mekanizması non-spesifik olup ekstrasvazasyon ve kapiller geçirgenlik artışına bağlı protein sızıntısı üzerinden olmaktadır.

*Antigranülosit Monoklonal Antikor Sintigrafisi (AMAs): Granülositlerin, yüzey antijenlerine karşı geliştirilen antikorlar ile *in vivo* olarak işaretlenmesi esasına dayanır. AMAs, İLs'ye alternatif olarak kullanılabilir; tanısal doğruluk oranları benzer şekilde yüksektir (10). Ticari formlarından biri, fare murin IgG1 monoklonal antikor olan Besilesomab'dır (Scintimun) ve tüm granülosit ve prekürsörlerinin hücre duvarında bulunan NCA-95 antijenine bağlanır. Tc-99m ile yüksek verimle bağlanır. Enjekte edilen aktivitenin %10'u 45 dk içerisinde nötrofillerce bağlanır, %20'si serbest dolaşımda kalır ve non-spesifik mekanizmalarla enfeksiyon odağında tutulur. Tc-99m Besilesomab'ın önemli bir dezavantajı, HAMA (human anti-murine antibody) oluşumudur; rekürren enjeksiyonlarda hastaların %30'unda görülür ve anaflaksi riski oluşturur. Bunu önlemek için antikor dozu maksimum 250 mg'yi aşmamalı ve tekrarlayan enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (11). Sulesomab (Leukocan), granülositlerdeki anti-NCA-90'a bağlanan murin IgG1 monoklonal antikorunun antijen bağlanan (Fab) parçasının fragmanıdır; antikor fragmanları HAMA reaksiyonu oluşturmaz. *In vivo* işaretlenen antigranülosit monoklonal antikorların yüksek molekül ağırlığı nedeniyle enflamasyon bölgesine difüzyonu ve kandan temizlenmesi yavaş olup zemin aktivite yüksektir; bu nedenle geç görüntüler alınmalıdır. Antikor fragmanlarının ise kan klirensi hızlı, hedef/zemin oranı yüksektir; ayrıca daha az immünojenlerdir (11).

İnterlökin-8 (İL-8), lökositlerdeki α kemokin veya CXC reseptör tip 1 ve 2'ye bağlanan kemotaktik bir sitokindir ve enfeksiyon alanında hızlıca akümüle olur. Bu ajanın kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında tanısal doğruluğunun yüksek olduğunu gösterir sınırlı veriler bulunmaktadır (11).

In-111 Biotin Sintigrafisi

Biyotin (vitamin 7), hücre büyümesi, yağ asit sentezi, yağ ve amino asitlerin metabolizmasında rol oynadığından bakteriler için bir büyüme faktörü gibi davranır. In-111 biyotin, tek başına veya streptavidin ile kombine şekilde, enfeksiyon görüntülemesinde primer olarak spinal enfeksiyonların görüntülenmesinde kullanılır. Kİ tutulumu yoktur ve antibiyotik tedavisi tetkik duyarlılığını etkilemez (11).

İşaretli Antimikrobiyal Peptid Sintigrafisi (AMPs)

Antimikrobiyal peptitler (AMP), genlerle kodlanan doğal proteinler olup bakteri, virüs, mantar hatta kanserleşmiş hücreleri öldürebilmektedirler. Tc-99m işaretli ubiquitin-29-41, en bilinen AMP'dir; kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında tanısal duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir; tedavi yanıtını belirlemede de veriler ümit vericidir (12). Ga-68 işaretli ubiquitin-29-41'in de bakteriyel enfeksiyonları saptamada başarılı olduğu gösterilmiştir (13).

İşaretli Antibiyotik Sintigrafisi

Tc-99m işaretli siprofloksasin en bilineni olup steril enflamasyon ile enfeksiyonu ayırmada duyarlılık ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Ancak antibiyotiklere karşı direncin zamanla artması, özgüllüğü ile ilgili kuşkuları artırmıştır. Ayrıca aseptik enflamasyonlarda da yalancı pozitiflikler bildiren çalışmalar bulunmaktadır (14).

Pozitron Yayan Radyofarmasötikler

F-18 Florodeoksiglikoz PET/BT

Florodeoksiglikoz (FDG), glikoz transporterleri ile hücre içine alınır ve heksokinaz ile fosforillenecek daha ileri metabolizmaya uğramaz. Hemen hemen tüm lökositlerde akümüle olur; tutulumu glikoz transporterlerin sayısı ve metabolizması ile ilişkilidir. Aktive enflamatuvar hücrelerde, glukoz transporterlerinin sayısı ve FDG afinitesi artmıştır. FDG küçük bir molekül olduğundan perfüzyonu kötü olan alanlarda bile nötrofil ve aktive makrofajlarca hızlıca tutulur; akut bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra indolent, kronik enfeksiyonlarda ve non-piyojenik enfeksiyonlarda da tutulum gösterir. PET/BT, yüksek rezolüsyonlu tomografik değerlendirme ile radyofarmasötik tutulum alanının doğru lokalizasyonuna olanak sağlar. Sintigrafik yöntemlere oranla çözünürlüğünün yüksek olması, görüntüleme süresinin kısa olması, BT komponentinin kompleks anatomik alanların görüntülenmesine olanak sağlaması, kantitatif ve semikantitatif değerlendirme yapılabilmesi önemli avantajlarıdır. Ancak sadece enfeksiyonda değil aseptik enflamatuvar durumlarda, post-operatif alanlarda, dejeneratif patolojilerde ve malignitelerde de tutulum gösteren non-spesifik bir radyofarmasötiktir. Bu nedenlerle duyarlılığı ve negatif öngörü değeri (NÖD) yüksek; özgüllüğü düşük bir yöntemdir.

F-18 FDG İşaretli Lökosit PET

Enfeksiyon görüntülemesinde daha spesifik ajanlar geliştirmek amacıyla, lökositler *in vitro* olarak FDG ile işaretlenmiştir. Ancak F-18'in 110 dk olan yarı

ömrü, işaretleme performansını ciddi şekilde olumsuz etkilediğinden ve geç görüntüleme yapılamamasından dolayı güncel kullanıma geçilememiştir. İşaretleme etkinliği In-111'e oranla önemli ölçüde düşük ve değişkendir, daha önemlisi FDG'nin büyük kısmı lökositlerden hızlıca ayrılmaktadır (15,16).

Ga-68 Sitrat PET

Pozitron yayan ve PET radyofarmasötiği olan Ga-68, enfeksiyon tanısında, SPECT radyofarmasötiği olan Ga-67'ye oranla önemli avantajlara sahiptir. Enfeksiyonda tutulum mekanizmaları aynıdır. Yarı ömrünün daha kısa olması (68 dk karşı 78 s), daha yüksek radyoaktivitenin enjeksiyonuna olanak sağlar; ancak geç görüntü almayı zorlaştırır. Ayrıca enjeksiyondan 60 dk sonra görüntüleme yapılabilir ve görüntü kalitesi Ga-67'ye oranla çok daha iyidir (11). Enflamasyon, travma ve malignite gibi yanlış pozitiflikler her iki radyofarmasötik için de geçerlidir. Bu nedenle Ga-68 ile sideroforlar ve AMP'leri birleştirerek daha spesifik radyofarmasötikler geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir (17).

İyot-124 Fialuridin (I-124 FIAU) PET

Bakteriyel timidin kinazın (TK) substratı Fialuridin, spesifik olarak insan TK'sından farklıdır. Bundan yola çıkılarak; I-124 ile işaretlenerek canlı bakteri tespitinde kullanılması amaçlanmıştır. Şüpheli kas-iskelet sistemi enfeksiyonu olan 8 hasta ve 1 kontrolü içeren çalışmada, tüm hastalarda enfeksiyon sahasında I-124 FIAU tutulumu saptanırken kontrol grubunda tutulum gözlenmemiştir (18). Ancak sonraki çalışmalarda umut verici sonuçlar alınamamıştır (19).

Endikasyonlar

Hiçbir görüntüleme yöntemi, iskelet sisteminin tamamında eşit derecede etkili değildir. Enfeksiyon bölgesine ve hastanın klinik durumuna göre en uygun yöntem seçilmelidir.

1. Periferik Osteomyelit

OM, kortikal kemik ve çevre yumuşak doku (osteit) ile Kİ'nin (myeloid) enfeksiyonunu içeren geniş bir spektrumdur. Hematojen ve non-hematojen kaynaklı olabilmektedir. Çoğunlukla travma, cerrahi ve protez enfeksiyonlarına sekonder gelişir ve egzojen kaynaklıdır. İmmünoşüpresif olgularda hematojen yayılımla da oluşabilmektedir.

Radyolojik tanıda ilk kullanılan yöntem DG'lerdir. Erken dönemde tanısız duyarlılığı oldukça sınırlıdır, enfeksiyondan 10-21 gün sonra kemik dansitesinde azalma gibi morfolojik değişiklikler DG ile saptanabilir

(20). Tanısız olmasa da şüpheli enfeksiyon odağının anatomik değerlendirmesine olanak sağlayarak sonraki prosedürlerin seçimi açısından yol gösterici olabilir (21). BT, OM tanısında rutin olarak kullanılmazken kemik yıkımını değerlendirmek, biyopsi rehberliği ya da MR görüntülemenin yapılamadığı durumlarda fayda sağlayabilmektedir. Klinik ve laboratuvar değerlendirme ile OM şüphesi devam eden hastalarda ileri değerlendirmede MR görüntüleme ve nükleer tıp yöntemlerine başvurulmaktadır. MR görüntüleme; OM ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında öncelikli tercih edilen radyolojik görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrastı çok iyidir; OM için tanısız duyarlılık ve özgüllüğü sırayla %82-100 ve %43-60 arasında değişmektedir (22). OM'yi dışlamada NÖD çok yüksektir. OM'yi anormal Kİ sinyaline yol açan diğer non-enfeksiyöz nedenlerden ayırmada pozitif öngörü değeri (PÖD) ise daha düşüktür (21). Travma zemininde gelişen şüpheli enfeksiyonlarda veya posttravmatik/enfeksiyona bağlı yumuşak doku değişikliklerinin olduğu durumlarda MR görüntüleme ile tanı zorlaşabilir; bu durumlarda fonksiyonel nükleer tıp görüntüleme yöntemleri daha yararlı olacaktır. Nükleer tıp yöntemleri ile radyasyon maruziyeti BT ile benzer şekilde 2-15 mSv arasında değişmektedir (23).

ÜFKs

OM tanısında kullanılan nükleer tıp yöntemleri ÜFKs, İLs/AGA ve FDG PET/BT'dir. İlk tercih nükleer tıp yöntemi; duyarlılığı yüksek, ucuz, ulaşılabilir ve basit bir yöntem olduğundan ÜFKs'dir. Enfeksiyonun, başlangıcından sonraki 2-3 gün içinde saptanmasına olanak sağlar. Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ayırımında yararlıdır. Testin negatif olması OM'yi yüksek olasılıkla dışlar (24). Enfeksiyon ihtimali düşük olgularda duyarlılığı yüksektir (25). Akut ve komplike olmamış olgularda OM tanısı için uygundur; kronik patolojilerde çoğunlukla tanısız katkı sağlamaz. İyileşmekte olan fraktür, non-union gibi durumlarda özellikle ilk 2 yılda artmış tutulumlara bağlı yalancı pozitiflikler izlenebilir (1). Ortopedik implant ve nöropatik eklem gibi durumlarda özgüllük azalır; %30-50 civarındadır (3). Kemikte azalmış kan akımına bağlı yalancı negatiflik de görülebilmektedir. Planar görüntülerde rezolüsyonun düşük olması nedeniyle kemik-yumuşak doku ayırımı zordur. Pek çok meta-analizde duyarlılık %61-85; özgüllük %25-75 arasında bildirilmektedir (26,27). Özgüllüğü düşük olduğundan ÜFKs'nin pozitif olduğu durumlarda, daha spesifik bir radyofarmasötik ve mümkünse SPECT/BT, PET/BT ile ileri değerlendirme yapılmalıdır (28,29).

İLs

İLs, enfeksiyon ihtimali yüksek olgularda ilk seçenek; ÜFKs'nin pozitif olduğu durumlarda ise bir sonraki görüntüleme yöntemidir. Tanısal duyarlılığı %88; özgüllüğü %74 düzeyindedir (27). Lökositler hem enfeksiyon odağı hem de reaktif Kİ'de tutulum gösterdiğinden ayırım için, literatürde 2 yöntem önerilmektedir. Bunlardan ilki, İLs ve Kİs kombinasyonudur. Bu kombinasyon tanısal özgüllüğü belirgin olarak artırır; İL pozitif alanda, Kİs'de tutulum olmaması enfeksiyonu gösterir. İkinci yöntem ise, İLs veya AMAs'da seri-ardışık görüntüleme yapılmasıdır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) 2018'de yayınladığı kılavuzda, İLs için görüntü başına "sabit süre/sayım" alınması önerisini, radyoaktivitenin bozunumunu dikkate alarak "zamana göre düzeltilmiş sürelerde" görüntü alınması şeklinde güncelledi (7). Buna göre; görüntülerin erken (30 dk-1 s), gecikmiş (2-4 s) ve geç (20-24 s) olmak üzere üç zamanlı, görsel ve gerekli durumlarda semikantitatif olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Erken görüntü (vasküler/Kİ fazı); kalite kontrol, Kİ ve vasküler dağılım hakkında bilgi verirken; gecikmiş görüntülerde enfeksiyon odağında İL tutulumu olması ve geç görüntüde zemin aktivite azalırken enfeksiyon odağında tutulumun artması beklenir. Ayrıca radyoaktivite tutulum alanında boyutsal artış veya şekil değişikliği de (fistül işareti olabilir) enfeksiyon olarak değerlendirilir. Görsel değerlendirme ile net karara varılamayan olgularda, gecikmiş ve geç görüntülerden, enfeksiyon düşünülen odak ile referans alandan (kontralateral Kİ) çizilen benzer büyüklükteki ilgi alanlarının (*region of interest coding - ROI*), radyoaktivite tutulum oranları ve aktivite tutulumundaki zamansal değişimi sayısal olarak karşılaştırılır. Bu orandaki artış enfeksiyon lehine değerlendirilirken; azalma enfeksiyondan uzaklaştırır (7,10).

SPECT/BT

Son dekatta konvansiyonel ve SPECT/BT, PET/BT ve PET/MR görüntüleme gibi hibrit kamera sistemlerinin birlikte kullanımı ile enfeksiyon alanında anatomik detay görüntüleme, doğru lokalizasyon ve sonuç olarak tanısal doğruluk oranları artmıştır. Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarını görüntülemeye sıklıkla kullanılan SPECT radyofarmasötikleri; Tc-99m işaretli difosfonatlar, Tc-99m HMPAO/In-111 işaretli lökositler, Ga-67 sitrattir. SPECT/BT'nin sağladığı başlıca tanısal katkılar; kemik-komşu yumuşak doku enfeksiyonunun ayırımı, travma/cerrahi sonrası şüpheli kemik enfeksiyonlarının doğru değerlendirilmesi ve kompleks anatomik bölgelerde

sağladığı kolaylıklardır. SPECT/BT ile yapılan ilk çalışmalardan birinde; periferik kemik enfeksiyon tanısında AMAs'da planar görüntüler ile %58 olan tanısal doğruluğun SPECT/BT ile %96'ya yükseldiği gösterilmiştir (30). Sonrasında pek çok yazar, ÜFKs veya İLs-AMAs'a SPECT/BT eklenmesinin, daha doğru anatomik detay ve kemik-yumuşak doku ayırımına olanak sağlayarak özgüllüğü %80'lere yükselttiğini belirtmiştir (29,31). Bu da dolayısıyla hasta yönetimi ve tedavisini iyileştirmiştir.

Literatürde, şüpheli komplike OM olgularında, periferik iskelette posttravmatik ve postoperatif kronik zeminli olgularda, İLs SPECT/BT'nin, ÜFKs SPECT/BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (32). Literatürde AMAs SPECT/BT ile de implant-fraktür nedenli periferik şüpheli enfeksiyonlarda yüksek tanısal doğruluk oranları bildirilmiştir (28,33). Fraktür ilişkili şüpheli enfeksiyonu olan 192 hastayı içeren bir çalışmada, İLs SPECT/BT görüntüleme, EANM kılavuzunda önerilen teknikle yapılmış ve yorumlanmıştır (7). Buna göre; İLs ile operasyon arasında geçen sürenin sonuçları etkilemediği (postoperatif 1. aydan önce bile doğru sonuçlar verebilen bir görüntüleme yöntemi olduğu), eş zamanlı kullanılan antibiyotiklerin tanısal doğruluğu etkilemediği ve İLs'de yalancı negatif sonuçlar elde edilen hastaların çoğunun aslında düşük dereceli bir non-union enfeksiyonundan muzdarip oldukları sonucuna varılmıştır (34). Sonuç olarak; İLs-AMAs SPECT/BT, komplike OM, fraktür-implant ilişkili enfeksiyonlarda kullanıldığında, duyarlılığı yaklaşık %80, özgüllüğü %94 civarındadır (35).

FDG PET/BT

Enfeksiyon/enflamasyonda FDG tutulumu; enflamatuvar lökositlerde artmış glikoz metabolizmasının bir yansıması olup semikantitatif olarak maksimum standart tutulum değeri (*maximum standardized uptake value - SUV_{maks}*) ile değerlendirilir. Aseptik durumlarda, aktive makrofaj ve çoğalan hücre sayısında artışa bağlı olarak; yine travmatik veya cerrahi fraktürler sonrasında kemik rejenerasyonu/yeni kemik formasyonuna bağlı olarak 4. aya kadar FDG tutulumu görülebilmekte, bu da yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir (36).

Literatürde, FDG PET/BT'nin konvansiyonel radyonüklit yöntemlere üstünlüğünü gösteren meta-analizler bulunmaktadır (26,27). Metalik implantları ve rekürren OM'si olan ve operasyon ile arasında en az 6 ay geçmiş az sayıda hastayı içeren bir çalışmada, FDG PET/BT'nin tüm periferik kemik enfeksiyonlarını, 2 tanesi hariç doğru bir şekilde tanıdığı belirtilmiştir. Bu 2 hastada izlenen yalancı pozitiflik ise cerrahiden 9 ay sonra devam eden non-union alanındaki non-spesifik tutulumuna bağlı

bulunmuştur. FDG PET/BT'nin posttravmatik OM'lerde yüksek tanısal doğruluk gösterdiği ve cerrahi planı açısından enfeksiyon yayılımını doğru şekilde saptadığı sonucuna varılmıştır (37). Bir diğer çalışmada, alt ekstremitelerinde kronik OM şüphesi olan ve 1/3'ünde metalik implant bulunan 188 hastada, tanısal duyarlılık, özgüllük ve doğruluk PET için sırasıyla %74, %54, %71; PET/BT için %93, %77, %85 olarak bulunmuştur. Metalik implantı olan hastalarda PET ile elde edilen 15 yanlış pozitiflik PET/BT ile 2'ye düşmüştür. Böylece metalik implantı olan hastalarda komplike OM'yi dışlamada NÖD'si oldukça yüksek olarak bulunmuştur ve bu tür hastalarda tedavi yanıtını değerlendirmede non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (38). Sonuç olarak; komplike OM, fraktür-implant ilişkili enfeksiyonlarda FDG PET/BT'nin duyarlılığı yaklaşık %86, özgüllüğü %79 civarındadır (35).

Özetle; periferik iskelet sistemi komplike OM olgularında, özellikle de yakın zamanda opere olmuşsa, en doğru görüntüleme yöntemi İLs-AMAs SPECT/BT'dir (35). FDG PET/BT, İLs'ye oranla özgüllüğü hafif daha düşük olsa da; daha kısa tetkik süresi, daha yüksek rezolüsyon/görüntü kalitesi ve tek çekim protokolü gibi lojistik avantajları ile İLs SPECT/BT'ye iyi bir alternatif görüntüleme yöntemidir (39).

2019 yılında EANM, Avrupa Kemik ve Eklem Enfeksiyon Derneği ve Avrupa Radyoloji Derneği tarafından, Avrupa Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) onaylı, yetişkinlerde periferik kemik enfeksiyonlarının tanısı için ortak bir konsensus yayınlanmıştır (25). Buna göre periferik kemik enfeksiyonlarında;

- ÜFKs, özgüllüğü yüksek olmasa da duyarlı bir tetkiktir ve aktivite lokalizasyonu için geç fazda SPECT/BT ile birlikte kullanımı önerilmektedir (kanıt derecesi 2).
- İLs ve AMAs'ın tanısal doğrulukları benzerdir (kanıt derecesi 2).
- ÜFKs ve İLs tercihinde, enfeksiyon pre-test olasılığı değerlendirilmelidir. Buna göre cerrahi sonrası, metalik implant veya fraktür varlığında İLs; enfeksiyon olasılığı klinik ve biyokimyasal olarak düşük, bütünlüğü korunmuş kemiklerde ÜFKs tercih edilmelidir (kanıt derecesi 5).
- FDG PET/BT'nin, fraktür veya osteosentez olmayan periferik kemik enfeksiyonlarında tanısal doğruluğu yüksektir. Fraktür öyküsü veya ortopedik implant olan durumlarda İLs, FDG PET/BT'ye tercih edilmelidir (kanıt derecesi 2). FDG PET/BT'nin akut OM'de tanısal rolü, fazla literatür verisi olmadığından net olarak bilinmezken kronik OM'lerde başarısı gösterilmiştir;

ancak halen İLs'ye üstün olduğunu söyleyebilmek zordur. Bu noktada; fraktür ve/veya ortopedik implantı olmayan periferik kemik enfeksiyonlarında, İLs ile benzer düzeyde yüksek tanısal doğruluğa sahiptir ve her iki tetkik de kullanılabilir.

- SPECT/BT; enfeksiyon alanının doğru lokalizasyonu için kullanılmalıdır (kanıt derecesi 2).
- Enfeksiyonun hematogen yayılım şüphesi olduğu durumlarda ise ilk tercih FDG PET/BT'dir (kanıt derecesi 5).

Kısaca non-prostetik ortopedik implant enfeksiyonlarına da değinecek olursak; FDG PET/BT ile yapılan çalışmaların sonuçları memnuniyet vericidir. Literatürde, ortopedik implantı olan hastalarda FDG PET'in 10 enfekte implantın hepsinde gerçek pozitif (duyarlılık %100); enfekte olmayan 6/7 implantta gerçek negatif (özgüllük %86) olduğu gösterilmiştir (36). Bir diğer çalışmada, posttravmatik ortopedik implant ilişkili enfeksiyonların tanısında FDG PET'in duyarlılığı %100, özgüllüğü %93 ve doğruluğu %97 olarak bulunmuş; olguların neredeyse 2/3'ünde tedavi yaklaşımını değiştirmiştir (40). Ortopedik implantı olan 18 hastalık bir çalışmada ise FDG PET/BT'nin enfeksiyon tanısında duyarlılığı %91, özgüllüğü %71 olarak bulunmuş ve olguların yarısından fazlasında hasta yaklaşımı için faydalı bilgiler sağlamıştır (37).

2. Selülit

Selülit, dermis ve subkütan dokunun bakteriyel enfeksiyonudur. Tedavi edilmezse lenf nodlarına, kan dolaşımına yayılım gösterebilir ve altındaki kemik dokuya uzanarak OM'ye neden olabilir. ÜFKs, OM'yi selülitte yüksek duyarlılık ve özgüllükle ayırabilir (41). Selülitte, dinamik ve kan havuzu fazında artmış tutulum izlenirken geç kemik fazında tutulum gözlenmez. İn-111 İLs'de de, çevre kemik dokuya oranla yumuşak dokuda tutulum daha yüksektir. İn-111 İLs görüntülerinin anatomik rezolüsyonu düşük olduğundan, kemik-yumuşak doku ayrımı amacıyla ÜFKs ile birlikte değerlendirilmelidir (42). Benzer şekilde, Ga-67 sintigrafisi de ÜFKs ile birlikte yapılmalıdır (43). Ek olarak tüm bu sintigrafik yöntemlerin SPECT/BT ile kombinasyonu, daha iyi anatomik ve uzaysal rezolüsyon sağlayarak enfeksiyonun lokalizasyonunu en doğru şekilde gösterir.

3. Spondilodiskit

Vertebra enfeksiyonları, vertebranın izole enfeksiyonu (spondilit), intervertebral diskin enfeksiyonu (diskit) veya her ikisini içerecek şekilde (spondilodiskit) olabilir. Primer spondilodiskitte, patojenler en sık

hematojen yolla direkt veya nadiren komşu enfekte yumuşak dokudan (enfekte aort anevrizması, retrofaringeal apse gibi) vertebraya ulaşırlar. Sekonder spondilodiskit ise cerrahi/girişimsel işlemler sırasında direk kontaminasyon ile oluşur. Sıklıkla yumuşak doku abseleri eşlik eder. Spondilodiskit, çoğunlukla piyojenik kaynaklı olup etken %60 *Staphylococcus aureus*'tur. En sık lomber vertebralara (%45) etkilenirken bunu torakal (%35) ve servikal vertebralara (%20) takip eder (44). Non-piyojenik etiolojide tbc, brusella, mantar ve parazitler rol oynar. Enfeksiyon, vertebra korpusunun damardan zengin olan anterolateral kesiminde end plate'ye yakın başlar ve buradan komşu intervertebral disk ve vertebralara yayılabilir (45). Posterior eleman tutulumu %20 olarak bildirilmiştir (1) ve genellikle tbc ve mantar enfeksiyonlarında görülür. Piyojenik spondilodiskitlerin %95'i vertebra korpusunu tutar; posterior elemanlara uzanmaz. Tbc spondilodiskitinde sıklıkla torakal vertebralara ve çoğunlukla ikiden fazla vertebra tutulumu gözlenir (46). Çocuklarda ise enfeksiyon genellikle diskte sınırlıdır (47). Tanı; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile konur.

Radyolojik tanıda, MR görüntüleme en yararlı tetkiktir; spinal cerrahi geçirmeyen hastalarda tanısız duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %97, %93 ve %94'tür (48). Enfeksiyonu, hastaların yarısında ilk 2 haftada tespit edebilmesi diğer yöntemlere önemli bir avantajdır. Ancak tedavi takibinde, klinik iyileşmeye rağmen bulgular kötüleşebileceğinden uygun değildir (44). Spondilodiskit tanısında BT'nin rolü, perkütan biyopsi veya apse drenajı ile sınırlıdır; postoperatif dönemde implant değerlendirmede ise çok fayda sağlar. Spondilodiskit tanısında radyonüklit görüntüleme çoğunlukla MR görüntülemeye ek, yardımcı bir yöntemdir.

ÜFKs

Tarama yöntemi olarak sıklıkla kullanılsa da bu bölgeden geçen büyük damarlar nedeniyle spinal enfeksiyonların tanısında rolü sınırlıdır. Eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonlarını saptamada başarısızdır. Enfeksiyon iyileşse bile kemik remodellingi devam edeceğinden yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (49,50).

Ga-67 Sitrat Sintigrafisi

Spondilodiskit tanısında ÜFKs ile kombine kullanımı tanısız doğruluğu artırırken özgüllük artmaz (44). Ga-67, enfeksiyonu kemik sintigrafisinden daha erken saptayabilir; yine kemik sintigrafisinde saptanamayan eşlik eden yumuşak doku enfeksiyonları da Ga-67 ile

saptanabilir (49,50). Ga-67 sintigrafisinde tutulum ÜFKs'den daha yüksek ise enfeksiyon; daha düşük ise dejeneratif patolojiler lehine değerlendirilir. ÜFKs/Ga-67 sintigrafi kombinasyonunun doğruluk oranı %65-80'dir (51). Literatürde, Ga-67 SPECT yapılması durumunda ÜFKs'ye gerek olmadığı belirtilmiştir. Ga-67 SPECT/BT, radyoaktivite tutulumunu doğru şekilde lokalize ederek hastalık tanısını ve yumuşak doku tutulumunu saptamaya yardımcı olur (51,52). Her ne kadar SPECT ve SPECT/BT ile kombine edilse de, fiziksel karakteristikleri ve biyodağılımı açısından Ga-67 ideal bir ajan değildir. Ayrıca enfeksiyona spesifik değildir; tümör, travma gibi diğer durumlarda da tutulum gösterir.

İls

Vertebral OM tanısında yararlı bir tetkik değildir. *In vivo/in vitro* olarak işaretleme yapılmış olsun, olguların yarısından fazlasında enfeksiyon alanı fotopenik olarak gözlenir. Fotopenik görünüm, enfeksiyonun enkapsülasyonu ve lökosit migrasyonunun rölatif azalmasına bağlıdır. Bu görünüm enfeksiyona özgü olmayıp tedavi olmuş spondilodiskit alanları, kompresyon fraktürü, kemik enfarktı, tümörler ve Paget hastalığında da görülebilir (44).

In-111 Biotin Sintigrafisi

Literatürde, spondilodiskit tanısında duyarlılığı %93, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur. SPECT/BT ile kombine edilmesi ile kemik-yumuşak doku enfeksiyon ayrımı doğru şekilde yapılabilir ve tedaviyi yönlendirebilir (53). Ki tutulumunun olmaması/çok az olması, düşük radyasyon maruziyeti, aynı gün görüntüleme yapılabilmesi, antibiyotik tedavisinden etkilenmemesi gibi pek çok avantajı olsa da temini çok sınırlı olduğundan güncel pratikte kullanılmamaktadır.

FDG PET/BT

Literatürde spondilodiskitte tanısız rolünü araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Literatür verileri FDG PET/BT'nin, ÜFKs, Ga-67 ve AMAs'a üstün olduğunu göstermektedir. ÜFKs ve Ga-67 sintigrafisi ile karşılaştırıldığında FDG PET/BT'nin, bu iki tetkike üstün olduğu; tanısız duyarlılığı %89, özgüllüğü %88 olarak bulunmuştur (51,54,55). Düşük dereceli spondilit/diskit tanısında FDG PET/BT MR görüntülemeye üstün bulunmuştur (55). Bir meta-analizde FDG PET/BT ile MR görüntüleme karşılaştırılmış ve spondilodiskitte tanısız doğruluğunun MR görüntülemeye oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. FDG PET/BT ve MR görüntüleme için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %95 karşı %85; %88 karşı %66 olarak bulunmuştur (56). Lomber

vertebra end-plate anomalileri olan hastaları içeren bir çalışmada, FDG PET/BT ve MR görüntülemenin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 karşı %50 ve %100 karşı %96 olarak bulunmuştur (57). Bir diğer çalışmada, FDG tutulum lokalizasyonu/paterni/derecesine göre 0-4 arasında 5 skor belirlemişler; bunun spondilodiskit tanı-ekartasyonundaki rolünü incelemişlerdir. Bu çalışmada FDG PET/BT'nin duyarlılığı %86, özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur (58). Literatürde piyojenik/tbc spondilodiskit ayrımında FDG PET/BT'nin rolüne de bakılmış, özellikle dual görüntüleme üzerine yoğunlaşmış olsa da bu iki enfeksiyonun ayrımı FDG PET/BT ile yapılamamıştır (59). Brusella spondilodiskiti olan hastaları içeren bir çalışmada ise FDG PET/BT, MR görüntüleme ile saptanan odakların tümünü ayrıca 3 hastada bunlara ilaveten paravertebral ve epidural lezyonları saptamış; bu da tedavi yönetimini değiştirmiştir (60).

Literatürde vertebral implantı olan olgularla da çalışmalar yapılmıştır. İmplant varlığında birtakım tanısal zorluklar bulunmaktadır. Yabancı cisim etkisinin oluşturduğu immün yanıtın dolayı implant çevresinde enfeksiyon olmasa bile FDG tutulumu gözlenebilmektedir. Postoperatif non-spesifik FDG tutulumunun ortadan kalkması için en az 4 ay geçmesi gerekmektedir. Postoperatif enfeksiyon sonrası FDG PET'nin özgüllüğü, implant olanlarda %65; olmayanlarda ise %92 olarak bulunmuştur (61).

Enfeksiyon şüpheli 8 hasta ve 6 kontrol grubundan oluşan bir diğer çalışmada vertebral enstrümantasyonu olan hastalarda cerrahi alan enfeksiyonunun tanısında FDG PET/BT'nin rolü araştırılmıştır. Sonuçta, enfeksiyon saptanan 6 hastada görsel değerlendirme ile FDG PET/BT'nin pozitif; enfeksiyon tespit edilemeyen hastaların tamamının ise negatif olduğu gösterilmiştir. Buna göre FDG PET/BT'nin doğruluğu %100 olarak bulunmuştur (62).

FDG PET/BT'nin en büyük katkılarından biri de çıkarılması gereken enfekte implantı doğru şekilde saptayabilmesi ve minimal invaziv cerrahi müdahaleye olanak sağlamasıdır. Literatür verileri sınırlı olsa da, cerrahi implant olsun olmasın; FDG PET/BT postoperatif enfeksiyonların tespitinde diğer tüm yöntemlerden daha yüksek tanısal doğruluğa sahiptir (63).

FDG PET/BT, tedavi yanıt takibinde de kullanılabilir. Literatürde, tedavi yanıtı kötü olan hastalarda kemik ve yumuşak dokuda persistan FDG tutulumunun devam ettiği gösterilmiştir (64). Literatürde bu amaçla geliştirilmiş yorumlama kriterleri bulunmakta olup tedavi yönetiminde geçerli

bir yöntem olarak görünmektedir (64). Tedavi yanıt değerlendirmede FDG PET/BT ve MR görüntülemeyi karşılaştıran bir çalışmada ise FDG PET/BT'nin doğruluğu daha yüksek olarak (%90 karşı %61,5) bulunmuştur (65).

FDG PET/BT'nin tanısal dezavantajları; enfeksiyon-tümör-tümör üzerine gelişen enfeksiyon- dejenerasyon ayrımını, güvenli bir şekilde yapamamasıdır. Dejeneratif değişikliklerde FDG tutulumu genellikle düşük olsa da vertebralarda belirgin fokal tutulumlar izlenebilmektedir (2). Enfekte olmamış spinal implantların çevresinde oluşan yabancı cisim reaksiyonuna bağlı artmış FDG tutulumları görülebilmektedir; bu da testin özgüllüğünü düşürmektedir (61). Yine, postoperatif değişikliklere bağlı FDG tutulumları da tanısal sıkıntılara yol açabilmektedir.

Bu limitasyonların haricinde; literatür verileri FDG PET/BT'nin vertebral OM'yi (spondilodiskiti) doğru şekilde tanıyabildiğini göstermektedir. MR görüntüleme ile tamamlayıcı kullanımı desteklenmektedir. Tek bir seansta tamamlanan, duyarlı, görüntü kalitesi SPECT hatta SPECT/BT'ye oranla daha üstün, bir görüntüleme yöntemidir.

Spondilodiskitte tanısal yaklaşımı standardize edebilmek amacıyla 2019 yılında EANM, ESCMID ve Avrupa Nöroloji Derneği ortak bir tanı-tedavi rehberi yayınlamıştır (63). Buna göre, şüpheli spondilodiskit durumunda ve hematogen yayılım varlığında MR görüntülemenin; postoperatif olarak da FDG PET/BT'nin rolü vurgulanmıştır.

Ga-68

Ga-68'in spondilodiskit tanısındaki rolüne ilişkin veriler sınırlıdır. Bir çalışmada, 31 şüpheli spondilodiskit hastasına 40 Ga-68 PET/BT çekimi yapılmış; 23'ünde enfeksiyon saptanmıştır. Tanısal duyarlılığı %100, özgüllüğü %76, doğruluğu %90 olarak bulunmuştur. Yalancı pozitif sonuçlar tümör ile ilişkilidir (66). Spondilodiskitte In-111 biyotin ile alınan sonuçlardan sonra biyotin-Ga-68 kompleks oluşturma fikri ortaya atılmıştır. İlk çalışmalar, Ga-68 DOTA-biyotinin 3 saat sonunda hala stabilitesini koruduğunu göstermiş ve enfeksiyon tanısında potansiyel rolü olabileceğini düşündürmüştür (67).

4. Diyabetik Ayak Enfeksiyonu

Diyabetiklerde sistemik yanıt oluşmaksızın ciddi ayak enfeksiyonları görülebilir ve OM tanısı sıklıkla gözden kaçabilmektedir (68). Diyabetik ayak enfeksiyonunda (DAE) görüntüleme, tanının vazgeçilmez bir parçasıdır. Görüntülemeden temel beklenti, kemik-yumuşak doku enfeksiyon ayrımı ve tanısal doğruluktur. DAE'de tanısal

zorluğa neden olan durumlardan bir tanesi nöropatik osteoartropatidir (NPOAP/Charcot eklemi). Nöropatiye bağlı oluşan yumuşak doku enflamasyonu, kemik ve eklemlerde hızlı ve ilerleyici destrüksiyon oluşturarak ayak arkasında çökme, bazen de ülserlere yol açar; çoğunlukla ayağın orta ve arka kısmını etkiler. DAE, genellikle ayağın ön kısmında görülür ve ülser çok daha sıklıkla eşlik eder (44). İki klinik durum birlikte de görülebilir. Standart radyolojik tanıda; DG anatomik durum tespiti ve ileri prosedürler için yönlendirici olsa da en uygun radyolojik yöntem MR görüntülemesidir. Ancak NPOAP veya geçirilmiş cerrahi gibi Kİ ödemi oluşturan durumlarda özgülüğü azalmaktadır. Genel olarak MR görüntülemenin DAE tanısında duyarlılığı %82-95, özgülüğü %62-91, doğruluğu %57 civarındadır (69).

ÜFKs: DAE tanısında duyarlılığı %75-100 iken bu hastalara sıklıkla eşlik eden fraktür, NPOAP ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi nedenlerden özgülüğü %0-59 arasında değişmektedir (70).

İLs: Tanıda ilk seçenek "altın standart" testtir. Literatürde planar İn-111 İLs'nin DAE tanısında duyarlılığı %72-100, özgülüğü %67-100 iken bu değerler planar Tc-99m İLs için sırasıyla %86-93 ve %80-98'dir (71). Diğer yöntemlerde olduğu gibi, SPECT/BT eklenmesi tanısal performansı iyileştirir. On yedi diyabet hastasını içeren bir çalışmada Tc-99m İLs SPECT/BT'nin, hastaların yarısından fazlasında tanıyı değiştirdiği gösterilmiştir (72). Literatürde tanısal performansı artırmak için Tc-99m/İn-111 İL, ÜFKs ve gereklilik halinde bunlara ek Kİs ile yapılmış dual izotop görüntüleme örnekleri bulunmaktadır. İn-111 İL/ÜFKs SPECT/BT ile yapılan dual görüntülemenin tanısal doğruluğunun, planar görüntülemeye ve tek başına ÜFKs veya İn-111 İL SPECT/BT'ye üstün olduğu gösterilmiştir (73). Literatürde İLs+Kİs SPECT/BT ile yapılan görüntülemenin DAE tanısında duyarlılığı %97, özgülüğü %94, doğruluğu ise %97 bulunmuştur (74). Bu protokolün orta-arka ayakta OM'den şüphelenilen olgularda kullanılması, NPOAP'de görülen non-spesifik tutulumların ayırımında oldukça faydalıdır. Literatürde 459 hastalık bir çalışmada, dual izotop SPECT/BT kullanımının, konvansiyonel yöntemlere (DG, BT, MR görüntüleme, planar ÜFKs/İLs) oranla majör amputasyon oranlarında (%3,7 karşı %7) ve hastane yatış sürelerinde (%6,8 karşı %9,3 gün) önemli bir düşüş sağladığını göstermiştir (75).

İLs SPECT/BT'nin DAE'de tanıda olduğu kadar tedavi yanıtı değerlendirilmede de önemli katkıları vardır. İL'nin negatif olmasının, remisyonu gösterdiği ve relaps ihtimalini büyük oranda dışladığı gösterilmiştir. Tc-99m İL ile yapılan bir çalışmada, relapsı öngörmede duyarlılığı

%100, özgülüğü %91,5, PÖD %71,5 ve NÖD %100 olarak bildirilmiştir (76). Bir diğer çalışmada Tc-99m İL'nin tedavi yanıtını göstermede duyarlılığı %90, özgülüğü %56 olarak bulunmuştur (77).

Ga-67 SPECT/BT: Diyabetik ayak OM'de duyarlılığı %88, özgülüğü %93,6 olarak bulunmuştur (78).

AMAs: Literatür sonuçları İLs ile benzerdir. Tc-99m besilesomab ile yapılan bir çalışmada DAE tanısında duyarlılık %93, özgülük %78, doğruluk %84 bulunmuştur (79).

FDG PET/BT: Literatür verileri değişkendir. Diyabetik hastalarda yüksek kan glikoz düzeylerinin FDG tutulumunu etkileyerek OM tanısını güçleştirebileceği düşüncesi olsa da literatürde bu konuda herhangi bir yanlış negatiflik bildirilmemiştir (80). FDG PET'in DAE tanısında duyarlılığının %93,8 bulunduğu bir çalışmada, kan şekerinin 150 mg/dL üzerinde ve altında olduğu durumlarda duyarlılığın neredeyse aynı olduğu (%88,9 karşı %88,3); kan şekerinde hafif-orta düzeyli artışların duyarlılığı olumsuz etkilemeyeceğini belirtilmiştir (81).

Bir meta-analiz sonucunda FDG PET/BT'nin DAE tanısında duyarlılığı %74 (%95 güven aralığında %60-85), özgülüğü %91 (%95 güven aralığında %85-96) olarak bulunmuştur (82). FDG PET/BT'nin tanısal performansını MR görüntüleme ile karşılaştıran bir çalışmada; FDG PET/BT ve MR görüntüleme için duyarlılık, özgülük ve doğruluk sırasıyla %81 karşı %91, %93 karşı %78 ve %90 karşı %81 olarak bildirilmiş ve FDG PET/BT'nin DAE tanısında oldukça spesifik ve MR görüntülemeye yararlı bir tamamlayıcı olduğu sonucuna varılmıştır (83).

Literatürde FDG PET/BT'nin DAE/NPOAP ayırımındaki rolünü araştırırken semikantitatif parametrelerin kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlardan birinde, FDG PET/BT'nin OM ve yumuşak doku enfeksiyonunu, enfekte olmamış nöropatik eklemden ayırmadaki performansı değerlendirilmiştir. Enfekte olmamış nöropatik eklem için ortalama SUV_{maks} değerleri 1,3±0,4 iken, bu değer OM için 4,38±1,39 olarak bulunmuştur. Bir hastada OM üzerine nöropatik eklem süperpoze olmuş olup SUV_{maks} değeri 6,5 ölçülmüştür. Buna göre OM tanısında FDG PET/BT'nin duyarlılığı %100, doğruluğu %94 olarak bildirilmiştir. Nöropatik eklemden FDG tutulumunun OM'dekinden farklı olduğu ve FDG PET'in nöropatik eklem varlığında OM'yi dışlamada NÖD'sinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (84). FDG PET'in NPOAP'deki rolünü araştıran bir çalışmada

FDG PET preoperatif tanıda kullanılmış ve lezyonların %95'ini (37/39) doğru şekilde saptamıştır. Hastaların hiçbirinde OM olmasa da, yazarlar enfekte olmamış nöropatik eklemlerde izlenen düşük (ortalama 1,8) ve OM'de beklenen yüksek SUV_{maks} değerleri nedeniyle FDG PET'in OM'yi nöropatik hastalıktan ayırt edebileceği sonucuna varmışlardır (85).

Schwegler ve ark. (86), FDG PET'in 2/7 hastada (duyarlılık %29) OM'yi saptayabildiğini; bu düşük duyarlılığın hasta popülasyonundaki azalmış enflamatuvar yanıt ve/veya insülin direnci nedeniyle bozulmuş kemik FDG tutulumuna, hatta hareket artefaktı-sınırlı uzaysal rezolüsyona bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. FDG PET/BT ile planar Tc-99m İLs'yi karşılaştıran 13 hastalık bir çalışmada; DAE'yi göstermede tanısız doğruluk FDG PET için %54, FDG PET/BT için %62, planar Tc-99m İLs için %92 olarak bulunmuş ve FDG PET/BT'nin DAE tanısında İLs'nin yerine geçemeyeceği sonucuna varılmıştır (87).

DAE tanısında FDG PET'in tanısız rolü hala belirsizdir. Bu belirsizlik bir meta-analiz çalışmasında, mevcut literatür verilerinin, farklı metodolojiler kullanılması, hasta popülasyonlarının farklı olması (tip 1/2 DM gibi), MR görüntüleme ile tutarsız korelasyon göstermesi, uniform doğruluk standartının olmaması, İLs ile kıyaslandığı az çalışma olması gibi limitasyonları olmasına bağlanmıştır. Bu nedenle tanıda altın standart olarak kemik biyopsisinin kullanıldığı büyük çok merkezli çalışmalar gerekmektedir (82).

5. Septik Artrit

Enfeksiyöz artritlerde pyojenik (septik) veya non-pyojenik (aseptik) ayrımı yapılmalıdır. Septik artritler nativ eklemlerde hızla destrüksiyon oluşturup acil tedavi gerektirirken; osteoartrit gibi aseptik artritlerde süreç daha kronik olduğundan ayaktan tedavi edilebilirler (88). Tanısız yaklaşımda ilgili alandan aspirasyon ve MR görüntüleme öncelikli tetkikler iken kesin tanı pozitif aspirat kültürü ile konmaktadır. Ancak kültür negatifliği tanıyı kesin olarak dışlamaz. Nükleer tıp görüntülemenin, septik-aseptik artrit ayrımında rolü sınırlıdır; ÜFKs'de her ikisinde de 3 fazda pozitiflik izlenir. Galyum ve In-111 İLs ile de septik-aseptik ayrımı yapılamaz. Ga-67 sitrat, enfekte olmayan eflamatuvar eklemlerde yanlış pozitiflik gösterebilmektedir (89). Akut gut artriti, romatoid artrit ve psödogutta İLs'de tutulum izlenebilmektedir (70). FDG, enfeksiyöz ve enflamatuvar patolojilerde tutulum gösterdiğinden, septik artrit tanısında FDG PET/BT'nin rolü yoktur (24).

6. Kafa Tabanı Osteomyeliti

Kafa tabanı osteomyeliti (KTOM); otitis eksterna (OE) sonrası, sıklıkla yaşlı, diyabetik veya immün yetmezlikli hastalarda görülen, yaşamı tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. Enfeksiyonun dış kulak yolunun ötesine geçtiğini gösterir. Sıklıkla dış kulak yolunda yumuşak doku enfeksiyonu şeklinde başlar ve timpanomastoid süturu geçerek kafa tabanına uzanır. Çoğu olguda enfeksiyon orta hattı geçerek karşı temporal kemiğe ulaşır (90). Hızlı tanı, agresif tedavi ve yakın takip gerektirir. Tanı; klinik, laboratuvar ve görüntüleme ile konur; maligniteden ayırımında biyopsi de yardımcıdır. Radyolojik tanıda; BT erken dönemde negatifken tedavi sonrası pozitiflik devam edebilir. MR görüntülemenin yumuşak doku kontrastı çok iyidir ancak kemik yapıyı değerlendirmede performansı BT'ye oranla daha zayıftır. Ga-67 sitrat sintigrafisi, tanı ve tedavi yanıt değerlendirmede kullanılır ancak anatomik rezolüsyonu düşüktür (91). Tc-99m MDP sintigrafisi, radyolojik değişiklikler oluşmadan önce pozitifleşebilir ve erken tanıda yararlıdır; ancak özgüllüğü ve anatomik rezolüsyonu düşüktür. Ayrıca, tedavi yanıt değerlendirmede, kemik tutulumundaki değişiklikler klinik iyileşmenin gerisinden geldiğinden rolü tartışmalıdır. ÜFKs ve SPECT ile yumuşak doku-kemik yapı tutulumu daha iyi bir şekilde ayrılabilir; bu ayrım tek başına klinik değerlendirme ile yapılamaz. Hibrit SPECT/BT görüntüleme, doğru anatomik lokalizasyona ve dolayısıyla tedavi süresinin belirlenmesine olanak sağlar (92). Literatürde, KTOM'den şüphelenilen 23 OE hastasına ÜFKs, SPECT ve SPECT/BT yapılmış ve final tanı histopatolojik/mikrobiyolojik ve takip görüntüleme (BT, SPECT/BT) ile konmuştur. ÜFKs ile 11/23 hastada (%47,8) pozitiflik saptanmış; kafa tabanı lezyonların çoğu tanınamamıştır. SPECT ile 19/23 hasta (%82,6); SPECT/BT ile 22/23 hasta (%95,7) pozitif olarak saptanmıştır. KTOM tanısında SPECT/BT ve ÜFKs'nin duyarlılığı (%100 karşı %50) ve doğruluğu (%95,7 karşı %52,2) olarak bulunmuştur (93). Çalışmanın sonucunda, KTOM yayılımını değerlendirmede en iyi modalitenin SPECT/BT olduğu bunu BT'nin takip ettiği; SPECT ve planar görüntülerin ise doğruluğunun çok düşük olduğu bildirilmiştir.

KTOM tanısında FDG PET/BT'nin tanısız rolünün araştırıldığı bir çalışmada; 77 hastaya KTOM şüphesi ile cerrahi/antibiyotik tedavi öncesi FDG PET/BT çekilmiştir. 56/77 hastaya MR görüntüleme yapılmıştır. FDG PET/BT'nin KTOM tanısında duyarlılığı %96,7, özgüllüğü %93,3, PÖD'si %98,3, NÖD'si %87,5 ve doğruluğu %96,1 bulunmuştur (94). FDG PET/BT, 1 hastada nazofaringeal kanseri yalancı pozitif olarak ve mantar enfeksiyonu

olan 2 hastayı da ($SUV_{maks} < 2,5$) yalnızca negatif olarak saptamıştır. Buradan; düşük dereceli enfeksiyonların FDG PET/BT ile kesin olarak dışlanamadığı sonucuna varılabilir. Kafa tabanı lezyonlarının ortalama SUV_{maks} değeri $5,9 \pm 3,5$ 'tir ve bakteriyel enfeksiyonlarda mantar enfeksiyonlarına oranla anlamlı olarak daha yüksektir. Yirmi üç hasta, 52 ± 9 gün boyunca takip edilmiş ve kontrol PET/BT ile tedavi yanıtları değerlendirilmiştir. PET/BT tüm hastalarda tedavi yanıtını, regresyon ve progresyonu doğru şekilde saptamıştır. SUV_{maks} bir takip belirteci olarak kullanıldığında, KTOM için tek başına bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Elli altı/77 hastaya MR görüntüleme yapılmış; MR görüntüleme ile, 47/56 hastada (%83,9) yumuşak doku tutulumu, 37/56 hastada (%66) kemik tutulumu saptanmıştır. Kemik tutulumunu saptamada MR görüntüleme-PET/BT uyumu mükemmel olarak bulunmuştur. FDG PET/BT ile, MR görüntülemenin saptayamadığı 3 hastada kemik tutulumu saptanmış; MR görüntülemeye klivus invazyonu olan bir hastada ise BT'de kemik erozyonu izlenmezken FDG'nin bu alana uzanım gösterdiği dikkati çekmiştir. Bu iki testin tanısal performansı arasında anlamlı fark izlenmemiştir (94).

Kafa tabanı, FDG için tanısal değerlendirmenin zor olduğu bir bölgedir. Beyindeki fizyolojik FDG tutulumu intrakraniyal yayılım/sinüs trombozu varlığını maskeleyebilir. Kemik erozyonlarının tespitinde BT'nin duyarlılığı MR görüntülemeye göre daha yüksektir (95). Hastalık yayılımını değerlendirmede mükemmel bir yöntem olan MR görüntüleme, tedavi takibinde, radyolojik değişikliklerin klinik düzelmeye gerisinden gelmesi ve anormal Ki sinyal değişikliklerinin 6-12 ay sürebilmesinden dolayı iyileşmekte olan hastalığı persistan hastalıktan ayırmada zorlanır.

Benzer şekilde Tc-99m MDP ile de etkilenen kemiklerde persistan osteoblastik aktiviteye sekonder uzamış aktivite tutulumu izlenebilir (96). Süregelen nötrofilik aktiviteyi ve enflamasyondaki erken düşüşü saptayabilmesi, FDG PET/BT'nin tedavi yanıt değerlendirmedeki başarısının en önemli nedenidir.

KTOM, neredeyse her zaman kontrolsüz diyabet ile yakın ilişki göstermektedir. Bu çalışmada da (95), hastaların neredeyse tamamı kontrolsüz diyabet hastası olup FDG tutulumu bu hiperglisemik durumdan olumsuz etkilenmemiştir. Bu bulgu, enfeksiyon görüntülemeye glisemik kontrolün zorunlu olmadığını belirtir literatür verileri ile de uyumludur (97). Bunun sebebi net olmamakla birlikte potansiyel açıklama, enflamatuvar ve tümöral hücrelerin intraselüler glikojen depolarındaki farklılık olabilir. Tümör hücrelerinin glikojen depolama

kapasiteleri düşük olduğundan ekstraselüler glikoz teminine bağımlıdır; tersine enflamatuvar hücreler ekstraselüler glikoz desteğine ihtiyaç duymadan düşük plazma glikoz seviyelerinde intraselüler glikojen mobilizasyonu yapabilirler (98).

Sonuç olarak; KTOM'de FDG PET/BT'nin, tanıda olduğu kadar tedavi yanıt değerlendirilmede de performansı oldukça iyidir. Ayrıca hastalık yayılımını değerlendirmede, MR görüntüleme ile çok iyi korelasyon gösterir.

Yeni Radyofarmasötikler

6''-[F-18]-fuoromaltotriose: Flor-18 ile işaretli maltoz derivativesidir. Gram-pozitif ve negatif bakteriyel enfeksiyonların tanısında umut veren bir radyofarmasötiktir (99).

F-18 F-p-Aminobenzoik asit (F-PABA): Bakteriyel enfeksiyonu steril enflamasyondan ayırmadaki rolü araştırılmaktadır. Bakteri hücrelerince selektif olarak tutulan, özgüllüğü yüksek bir ajan olduğu düşünülmektedir (100).

Sonuç

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tanısında tek bir spesifik yöntem yoktur. Radyolojik ve radyonüklid tanısal yöntemler birbirini tamamlayıcı olarak, bazen de benzer tanısal duyarlılık ve özgüllükle kullanılabilir. Konvansiyonel radyonüklid görüntüleme yöntemlerinin, son zamanlarda SPECT/BT ile kombinlenmesi, FDG PET/BT'nin onkoloji dışında enfeksiyon görüntülemeye kullanımının artması ve enfeksiyon spesifik yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi ile nükleer tıbbın kas iskelet sistemi enfeksiyonlarındaki kullanımı ve tanısal performansı giderek artacaktır.

Kaynaklar

1. Love C, Palestro CJ. Nuclear medicine imaging of bone infections. Clin Radiol 2016;71:632-646.
2. Palestro CJ. Radionuclide imaging of osteomyelitis. Sem Nucl Med 2015;45:32-46.
3. Ziessman H, O'Malley J, Thrall J. Nuclear Medicine: The Requisites. 4th ed. Philadelphia, Elsevier 2014.
4. Hoffer P. Gallium and infection. J Nucl Med 1980;21:484-488.
5. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. Q J Nucl Med Mol Imaging 2009;53:105e23.
6. Kim EE, Pjura GA, Lowry PA, Gobuty AH, Traina JE. Osteomyelitis complicating fracture: pitfalls of 111-In leukocyte scintigraphy. AJR Am J Roentgenol 1987;148:927-930.

7. Signore A, Jamar F, Israel O, Buscombe J, Martin-Comin J, Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1816-1831.
8. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics* 2006;26:859-870.
9. Lazzeri E, Signore A, Erba PA, et al. Radionuclide imaging of infection and inflammation. A pictorial case-based atlas. Italy: SpringerVerlag Italia 2013; p. 7.
10. Gaudemans AWJM, de Vries EFJ, Vermeulen LEM, Slart RHJA, Dierckx RAJO, Signore A. A large retrospective single centre study to define best image acquisition protocols and interpretation criteria for white blood cell scintigraphy with 99Tc- HMPAO labelled leukocytes in musculoskeletal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:1760-1769.
11. Palestro CJ, Gaudemans AWJM, Dierckx RAJO. Multiagent imaging of inflammation and infection with radionuclides. *Clin Transl Imaging* 2013;1:385-396.
12. Kiamanesh Z, Ayati N, Alavi R, Gharehdaghi M, Aryana K. Application of 99mTc-UBI 29-41 scintigraphy in knee periprosthetic infection diagnosis. *Nuklearmedizin* 2019;58:301-308.
13. Vilche MB, Reyes AL, Vasilskis E, Oliver P, Balter HS, Engler HW. 68GaNOTA-UBI 29-41 as a PET tracer for detection of bacterial infection. *J Nucl Med* 2016;57:622-627.
14. Naqvi SAR, Roohi S, Sabir H, Shahzad SA, Aziz A, Rasheed R. Susceptibility of 99mTc-ciprofloxacin for common infection causing bacterial strains isolated from clinical samples: an in vitro and in vivo study. *Appl Biochem Biotechnol* 2019;188:424-435.
15. Rini JN, Bhargava KK, Tronco GG, et al. PET with FDG-labeled leukocytes versus scintigraphy with 111In-oxine-labeled leukocytes for detection of infection. *Radiology* 2006;238:978-987.
16. Yilmaz S, Aliyev A, Ekmekcioglu O, et al. Comparison of FDG and FDG-labeled leukocytes PET/CT in diagnosis of infection. *Nuklearmedizin* 2015;54:262-271.
17. Ebenhan T, Zeevaert JR, Venter JD, et al. Preclinical evaluation of 68Ga labeled 1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid ubiquickidin as a radioligand for PET infection imaging. *J Nucl Med* 2014;55:308-314.
18. Diaz LA, Foss CA, Thornton K, et al. Imaging of musculoskeletal bacterial infections by [124I]FIAU-PET/CT. *PLoS One* 2007;10:e1007.
19. Zhang XM, Zhang HH, McLeroth P, et al. [124I] FIAU. Human dosimetry and infection imaging in patients with suspected prosthetic joint infection. *Nucl Med Biol* 2016;43:273-279.
20. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med* 2010;40:3-15.
21. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1197-1218.
22. Govaert GA, Ijpma FF, McNally M, McNally E, Reininga IH, Gaudemans AW. Accuracy of diagnostic imaging modalities for peripheral posttraumatic osteomyelitis - a systematic review of the recent literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1393-1407.
23. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008;248:254e263.
24. Beaman FD, von Herrmann PF, Kransdorf MJ, et al. ACR appropriateness criteria((R)) suspected osteomyelitis, septic arthritis, or soft tissue infection (excluding spine and diabetic foot). *J Am Coll Radiol* 2017;14:S326eS337.
25. Gaudemans AWJM, Jutte PC, Cataldo MA, et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:957-970.
26. Prandini N, Lazzeri E, Rossi B, Erba P, Parisella MG, Signore A. Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nucl Med Commun* 2006;27:633-644.
27. Wang GL, Zhao K, Liu ZF, Dong MJ, Yang SY. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis. *Nucl Med Commun* 2011;32:1134-1142.
28. Loessel C, Mai A, Starke M, Vogt D, Stichling M, Willy C. Value of antigranulocyte scintigraphy with Tc-99m-sulesomab in diagnosing combatrelated infections of the musculoskeletal system. *BMJ Mil Health* 2021;167:8-17.
29. Song Q, Long L, Cui S, et al. Utility of technetium99m-methylene diphosphonate single-photon emission computed tomography/computed tomography fusion in detecting post-traumatic chronic-infected nonunion in the lower limb. *Nucl Med Commun* 2019;40:778-785.
30. Horger M, Eschmann SM, Pfannenbergl C, et al. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1665-1673.
31. Yang F, Yang Z, Feng J, Zhang L, Ma D, Yang J. Three phase bone scintigraphy with (99m)Tc-MDP and serological indices in detecting infection after internal fixation in malunion or nonunion traumatic fractures. *Hell J Nucl Med* 2016;19:130-134.
32. Kim C, Lee SJ, Kim JY, Hwang KT, Choi YY. Comparative analysis of 99mTc-MDP three-phase bone scan with SPECT/CT and 99mTcHMPAO-labeled WBC SPECT/CT in the differential diagnosis of clinically suspicious post-traumatic osteomyelitis. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:40-48.
33. Plate A, Weichselbaumer V, Schüpbach R, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc-antigranulocyte SPECT/ CT in patients with osteomyelitis and orthopaedic device-related infections: a retrospective analysis. *Int J Infect Dis* 2020;91:79-86.

34. Govaert GAM, Bosch P, Ijpma FFA, et al. High diagnostic accuracy of white blood cell scintigraphy for fracture related infections: Results of a large retrospective single-center study. *Injury* 2018;49:1085-1090.
35. Gemmel F, Van den Broeck B, Vanelstraete S, Van Innis B, Huyse W. Hybrid imaging of complicating osteomyelitis in the peripheral skeleton. *Nucl Med Commun* 2021;42:941-950.
36. de Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-position emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:651-660.
37. Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, von Schulthess GK, Stumpe KDM. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:704-714.
38. Wenter V, Müller JP, Albert NL, et al. The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:749-761.
39. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, et al. Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma* 2020;34:8-17.
40. Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, Kossmann T, Von Schulthess GK. Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results. *Radiology* 2003;226:391e8.
41. Connolly CM, Donohoe KJ. Nuclear medicine imaging of infection. *Semin Roentgenol* 2017;52:114e119.
42. Seltzer A, Xiao R, Fernandez M, Hasija R. Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10:721-732.
43. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 1997;27:334e345.
44. Şahin Ö, Serdengeçti M, Uğur Ö. Kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında nükleer tıp ve görüntüleme. *Totbid Dergisi* 2020;19:713-731.
45. Glaudemans AW, Prandini N, Di Girolamo M, et al. Hybrid imaging of musculoskeletal infections. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2018;62:3-13.
46. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(suppl 3):iii11-iii24.
47. Raghavan M, Lazzeri E, Palestro CJ. Imaging of spondylodiscitis. *Semin Nucl Med* 2018;48:131-147.
48. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. Infectious Diseases Society of America 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults. *Clin Infect Dis* 2015;61:e26-46.
49. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and gallium scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med* 2002;25:963e77.
50. Gemmel F, Dumarey N, Palestro CJ. Radionuclide imaging of spinal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1226e37.
51. Fuster D, Solà O, Soriano A, et al. A prospective study comparing whole-body FDG PET/CT to combined planar bone scan with 67Ga SPECT/CT in the diagnosis of spondylodiscitis. *Clin Nucl Med* 2012;37:827-832.
52. Domínguez ML, Lorente R, Rayo JI, et al. SPECT-CT with (67) Ga-citrate in the management of spondylodiscitis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012;31:34e9.
53. Lazzeri E, Erba P, Perri M, et al. Scintigraphic imaging of vertebral osteomyelitis with 111 in-biotin. *Spine* 2008;33:E198204.
54. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, et al. Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998;39:2145-2152.
55. Gratz S, Dorner J, Fischer U, et al. F-18-FDG hybrid PET in patients with suspected spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:516-524.
56. Kim SJ, Pak K, Kim K, Lee JS. Comparing the Diagnostic Accuracies of F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Spondylodiscitis: A Meta-analysis. *Spine* 2019;44:E414-22.
57. Stumpe KD, Zanetti M, Weishaupt D, Hodler J, Boos N, Von Schulthess GK. FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1151-1157.
58. Hungenbach S, Delank KS, Dietlein M, Eysel P, Drzezga A, Schmidt MC. 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern in patients with suspected spondylodiscitis. *Nucl Med Commun* 2013;34:1068-1074.
59. Gunes BY, Onsel C, Sonmezoglu K, et al. Diagnostic value of F-18 FDG PET/CT in patients with spondylodiscitis: Is dual time point imaging time worthy? *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85:381-385.
60. Ioannou S, Chatziioannou S, Pneumaticsos SG, Zorpala A, Sipsas NV. Fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan contributes to the diagnosis and management of brucellar spondylodiscitis. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:73.
61. De Winter F, Gemmel F, Van De Wiele C, Poffijn B, Uyttendaele D, Dierckx R. 18-fluorine fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of infection in the postoperative spine. *Spine* 2003;28:1314-1319.
62. Inanami H, Oshima Y, Iwahori T, Takano Y, Koga H, Iwai H. Role of 18F-fluoro-deoxyglucose PET/CT in diagnosing surgical site infection after spine surgery with instrumentation. *Spine* 2015;40:109-113.

63. Lazzeri E, Bozzao A, Cataldo MA, et al. Joint EANM/ESNR and ESCMID-endorsed consensus document for the diagnosis of spine infection (spondylodiscitis) in adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:2464-2487.
64. Riccio SA, Chu AK, Rabin HR, Kloiber R. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography interpretation criteria for assessment of antibiotic treatment response in pyogenic spine infection. *Can Assoc Radiol J* 2015;66:145-152.
65. Skanjeti A, Penna D, Douroukas A, et al. PET in the clinical work-up of patients with spondylodiscitis: a new tool for the clinician? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:569-576.
66. Nanni C, Errani C, Boriani L, et al. 68Ga-Citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med* 2010;51:1932-1936.
67. Asti M, Iori M, Erba P, et al. Radiosynthesis of 68Ga-labelled DOTAbiocytin (68Ga-r-BHD) and assessment of its pharmaceutical quality for clinical use. *Nucl Med Commun* 2012;33:1179-1187.
68. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med* 2009;39:52-65.
69. Donovan A, Schweitzer ME. Use of MR imaging in diagnosing diabetes-related pedal osteomyelitis. *Radiographics* 2010;30:723-736.
70. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A Review. *J Nucl Med* 2016;57:1406-1412.
71. Palestro CJ. Molecular imaging of diabetic foot infections. *Nucl Med Semin* 2016;2:95-103.
72. Filippi L, Uccioli L, Giurato L, Schillaci O. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging. *J Nucl Med* 2009;50:1042e6.
73. Heiba SI, Kolker D, Mocherla B, et al. The optimized evaluation of diabetic foot infection by dual isotope SPECT/CT imaging protocol. *J Foot Ankle Surg* 2010;49:529e36.
74. Heiba S, Knešarek K. Evaluation of diabetic foot infection in nuclear medicine. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2017;61:283-291.
75. Heiba S, Kolker D, Ong L, et al. Dual-isotope SPECT/CT impact on hospitalized patients with suspected diabetic foot infection: saving limbs, lives, and resources. *Nucl Med Commun* 2013;34:877-884.
76. Vouillarmet J, Moret M, Morelec I, Michon P, Dubreuil J. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. *Diabetologia* 2017;60:2486-2494.
77. Lazaga F, Van Asten SA, Nichols A, et al. Hybrid imaging with 99mTc-WBC SPECT/CT to monitor the effect of therapy in diabetic foot osteomyelitis. *Int Wound J* 2016;13:1158-1160.
78. Aslangul E, M'bemba J, Caillat-Vigneron N, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture. *Diabetes Care* 2013;36:2203-2210.
79. Dominguez-Gadea L, Martin-Curto LM, de la Calle H, Crespo A. Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with 99Tcm-labelled anti-granulocyte antibodies. *Nucl Med Commun* 1993;14:212-218.
80. Rabkin Z, Israel O, Keidar Z. Do hyperglycemia and diabetes affect the incidence of false-negative 18F-FDG PET/CT studies in patients evaluated for infection or inflammation and cancer? A comparative analysis. *J Nucl Med* 2010;51:1015-1020.
81. Yang H, Zhuang H, Rubello D, Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl Med Commun* 2016;37:259-262.
82. Treglia G, Sadeghib R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a metaanalysis. *Foot (Edinb)* 2013;23:140-148.
83. Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, Basu S, Chryssikos T, Alavi A. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. *Mol Imag Biol* 2010;12:335-342.
84. Basu S, Chryssikos T, Houseni M, et al. Potential role of FDG PET in the setting of diabetic neuroosteoarthropathy: can it differentiate uncomplicated Charcot's neuroarthropathy from osteomyelitis and softtissue infection? *Nucl Med Commun* 2007;28:465-472.
85. Höpfner S, Krolak C, Kessler S, et al. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: comparison of ring PET, hybrid PET, and magnetic resonance imaging. *Foot Ankle Int* 2004;25:890-895.
86. Schwegler B, Stumpe KD, Weishaupt D, et al. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or 99mTc-MOAB. *J Intern Med* 2008;263:99-106.
87. Familiari D, Glaudemans AWJM, Vitale V, et al. Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? *J Nucl Med* 2011;52:1012-1019.
88. Nunez-Atahualpa L. Septic Arthritis Imaging 2016 May 12; 2016. February 20, 2019.
89. Johnson JE, Kennedy EJ, Shereff MJ, Patel NC, Collier BD. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot. *Foot Ankle Int* 1996;17:10-16.
90. Sreepada GS, Kwartler JA. Skull base osteomyelitis secondary to malignant otitis externa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:316-323.
91. Devaney KO, Boschman CR, Willard SC, Ferlito A, Rinaldo A. Tumours of the external ear and temporal bone. *Lancet Oncol* 2005;6:411-420.
92. Chakraborty D, Bhattacharya A, Kamaleshwaran KK, Agrawal K, Gupta AK, Mittal BR. Single photon emission computed

- tomography/computed tomography of the skull in malignant otitis externa. *Am J Otolaryngol* 2012;33:128-129.
93. Younis JA. Additive value of ^{99m}Tc methylene diphosphonate hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of skull base osteomyelitis in otitis externa patients compared to planar bone scintigraphy. *World J Nucl Med* 2018;17:286-292.
 94. Kulkarni SC, Padma S, Shanmuga Sundaram P. In the evaluation of patients with skull base osteomyelitis, does 18F-FDG PET CT have a role? *Nucl Med Commun* 2020;41:550-559.
 95. Chawdhary G, Pankhania M, Douglas S, Bottrill I. Current management of necrotising otitis externa in the UK: survey of 221 UK otolaryngologists. *Acta Otolaryngol* 2017;137:818-822.
 96. Driscoll CL, Lane JI. Advances in skull base imaging. *Otolaryngol Clin North Am* 2007;40:439-454, vii.
 97. Wong SSM, Wang K, Yuen EHY, Wong JKT, King A, Ahuja AT. Visual and quantitative analysis by gallium-67 single-photon emission computed tomography/computed tomography in the management of malignant otitis externa. *Hong Kong J Radiol* 2011;14:155-160.
 98. Zhuang HM, Cortés-Blanco A, Pourdehnad M, et al. Do high glucose levels have differential effect on FDG uptake in inflammatory and malignant disorders? *Nucl Med Commun* 2001;22:1123-1128.
 99. Namavari M, Gowrishankar G, Srinivasan A, Gambhir SS, Haywood T, Beinat C. A novel synthesis of 6'-[¹⁸F]-fluoromaltotriose as a PET tracer for imaging bacterial infection. *J Labelled Comp Radiopharm* 2018;61:408-414.
 100. Zhang Z, Ordonez AA, Wang H, et al. Positron Emission Tomography Imaging with 2-[¹⁸F]-p-Aminobenzoic Acid Detects Staphylococcus aureus Infections and Monitors Drug Response. *ACS Infect Dis* 2018;4:1635-1644.



Protez Komplikasyonlarında Nükleer Tıp: SPECT ve PET ile Güncel Durum

Nuclear Medicine in Prosthetic Complications: Current Situation with SPECT and PET

Olga Yaylalı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Amacımız, kemik ve eklem protez komplikasyonlarının tanısında kullanılan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri ile ilgili literatür bilgilerini ve ayrıca klinik deneyimimize dayanan bilgileri gözden geçirmektir. Literatür verileri tabanları, başta kemik ve eklem protez enfeksiyonları olmak üzere protez komplikasyonları ile ilgili SPECT ve PET yayınları için sistematik olarak taranmıştır. SPECT görüntüleme için kullanılan kombine radyoaktif işaretli lökosit ve Teknesyum-99m (Tc-99m) sülfür kolloid çalışmaları, kemik ve eklem enfeksiyonlarının teşhisinde, %96 gibi en yüksek tanısal doğruluğu koruyan halen altın standart bir non-invaziv yöntem olarak belirtilmektedir. Kombine Tc-99m metilen difosfonat ile birlikte çekilen radyoaktif işaretli lökosit SPECT ile de kabul edilebilir tanısal doğruluk elde edilmektedir. Bu kombine yöntemlerin uzun zaman gerektirmesi ve hassas laboratuvar süreci gibi kısıtlılıkları vardır. Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET görüntüleme de, SPECT görüntülemeye göre daha iyi uzaysal çözünürlük ve daha doğru lokalizasyon elde edilmesini sağlayarak ve genellikle %83'ün üzerinde bir duyarlılık ve özgüllük ile kemik ve eklem protez enfeksiyonlarının tanısı için yararlıdır. Ortopedik implant enfeksiyonlarında FDG-PET tanısal performansı değişkenlikler gösterebilmektedir ve bu da büyük ölçüde enfeksiyonun tanı kriterlerine bağlıdır. Metal implantları olan hastalarda FDG-PET ile enfeksiyonun gösterilebilmesinde iyi tanımlanmış kriterlerin doğrulanması, optimal tanı için çok önemlidir. Son zamanlarda yapılan metal artefakt azaltma yönteminin kullanıldığı bir klinik çalışmada, bu yöntemin PET/BT'de metal protezlerin kantitatif doğruluğuna olumlu etkisi olduğu ve görüntü yorumlamada güvenilirliği artırdığı

Abstract

Our aim is to review the literature on single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) imaging used in the diagnosis of bone and joint prosthesis complications, as well as information based on our clinical experience. Literature databases were systematically searched for SPECT and PET publications on prosthetic complications, especially bone and joint prosthesis infections. Combined radiolabeled leukocyte and Technetium-99m (Tc-99m) sulfur colloid studies used in SPECT imaging are still stated as the gold standard non-invasive method, which maintains the highest diagnostic accuracy of 96% in the diagnosis of bone and joint infections. Radioactively labeled leukocyte SPECT obtained with combined Tc-99m methylene diphosphonate also provides acceptable diagnostic accuracy. These combined methods have limitations such as being time consuming and requiring sensitive laboratory process. Fluor-18 fluorodeoxyglucose (F-18 FDG) PET imaging is also useful for the diagnosis of bone and joint prosthesis infections, providing better spatial resolution and more accurate localization than SPECT imaging, and with a sensitivity and specificity generally above 83%. The diagnostic performance of FDG-PET in orthopedic implant infections may vary, and this largely depends on the diagnostic criteria of the infection. Verification of well-defined criteria for the indication of infection with FDG-PET in patients with metal implants is very important for optimal diagnosis. In a recent clinical study using the metal artifact reduction method, it was shown that this method has a positive effect on the quantitative accuracy of metal prostheses in PET/CT and increases the reliability of image interpretation. The use of SPECT and PET methods in combination with CT provides

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Olga Taşkaya, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: olgataşkaya@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4920-865X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gösterilmiştir. SPECT ve PET yöntemlerinin BT ile birlikte kullanılması, yüksek çözünürlüklü görüntülerle doğru anatomik lokalizasyon sağlar ve tanısal doğruluğu artırır. Bu alanda yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile, gelecekte mevcut tanı yöntemlerinin yerine daha üstün alternatif tanı yöntemlerinin geliştirileceği beklentisi umut vaat etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik, eklem, protez, enfeksiyon, komplikasyon, lökosit sintigrafisi, F-18 FDG

accurate anatomical localization with high-resolution images and increases diagnostic accuracy. With the results obtained from new studies conducted in this field, the expectation that the existing diagnostic methods will be replaced by superior alternatives in the future is promising.

Keywords: Bone, joint, prosthesis, infection, complication, leucocyte scintigraphy, F-18 FDG

Giriş

Dünya genelinde yaşlı nüfusun artması ile birlikte aktif yaşamlarının devam edebilmesi için özellikle total diz ve kalça protezlerinin sayısı sürekli artmaktadır (1,2,3). Protez cerrahisi sonrasında azımsanmayacak komplikasyonlar görülebilmektedir. Komplikasyonlar nedeni ile operasyon sonrası 5 yıl içinde %6 ve 10 yıl içinde %12 revizyon gerekmektedir (4). Eklem ve kemiğe protez uygulamalarından sonra en sık aseptik protez gevşemesi olmak üzere, ağrı, dislokasyon, enfeksiyon, komşu yumuşak doku reaksiyonu, periprotetik fraktür, heterotopik ossifikasyon ve güçsüzlük gibi komplikasyonlar görülebilir (1,2,5). Protez enfeksiyonları aslında %2'den yüksek olmayan sıklıkta izlense de en önemli, yaşamı tehdit eden ve en sık revizyon gerektiren komplikasyondur (6). Protez enfeksiyonları sıklıkla ameliyat sonrası bir yıl içinde protez yerleştirilmesi sırasında direkt veya hava yolu ile bakteri girişi nedeni ile izlenmektedir. Protez enfeksiyonu, erken ameliyat sonrası dönemde, tam iyileşmemiş yüzeysel enfeksiyon veya derin doku enfeksiyonlarından komşuluk yolu ile gelişebilirken yıllar sonra travma veya cerrahi geçiren dokulardan yayılım da söz konusu olabilir (7,8). Daha az sıklıkla da başka bir enfeksiyon odağından hematogen yayılarak protez yüzeyine yerleşen mikrobiyal biyofilmler ile olabilir ki antibiyotiklere dirençli ve bakterileri koruyucu kronik protez enfeksiyonları şeklinde seyreder (7,9). Klinisyenler, en sık görülen komplikasyon olan aseptik gevşemenin, protez enfeksiyonundan ayırıcı tanısında, her ikisinin de patolojik görüntülerinde benzerlikler olması nedeni ile, güçlük yaşarlar (2). Ortopedik protez enfeksiyonları, tanıları ve tedavileri, aseptik gevşemeden farklı ve zor olup klinisyen, radyologlar ve nükleer tıp doktorlarınca çözülmeye çalışılan, enfeksiyon hastalıklarındandır (7,10). Protez enfeksiyonlarının tanısında kan tetkikleri, sinovyal sıvı mikrobiyolojik incelemesi, sinovyal sıvı belirteçleri (alfa

defensin, C-reaktif protein vb.) kullanılmakta olup kronik veya düşük dereceli enfeksiyonlarda doğru tanıyı koymak zordur. Bu nedenle tanı için görüntüleme tetkikleri önemini korumakta fakat en doğru görüntüleme yöntemi netlik kazanmamıştır (11,12).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemlerinin enfeksiyon dışındaki diğer protez komplikasyonlarının tanısında doğruluğu yüksektir (5). Ortopedik protez veya metalik implant hastalarında enfeksiyonun saptanması, BT ve MR yöntemlerinde, metalin yarattığı artefaktlar nedeni ile zordur. Bununla birlikte, fonksiyonel görüntülemeye de, metalik implantlar, enfeksiyon veya enflamasyon ile ilişkisi olmayan, artmış fokal radyofarmasötik tutulumuna neden olabilir. Kas iskelet sistemi enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde çeşitli nükleer tıp yöntemleri mevcuttur (13,14). Galyum 67 (Ga-67) sitrat 1970'lerin başlarından beri kullanılan enfeksiyon, enflamasyon görüntüleme ajanıdır (15). Kemik sintigrafisinde teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli difosfonatlar ve enfeksiyon sintigrafisinde radyoaktif işaretli lökositler, protez enfeksiyonlarının tanısı için klinik olarak en yaygın kullanılan ajanlardır. Radyoaktif işaretli lökosit sintigrafisi uzun bir süre için enfeksiyon hastalıkları görüntülemeye altın standart idi. Günümüzde bazı yeni radyofarmasötikler enfeksiyon görüntülemeye kullanılmaktadır. Pek çoğu prelinik çalışmaları da devam eden radyoaktif işaretli antibiyotikler, sitokinler ve diğer reseptöre bağlanan ligandlar olmak üzere her ajan ve yöntemin kendine ait ayrıcalıkları ve kısıtlılıkları mevcuttur. Yıllarca protez enfeksiyonu tanısal görüntülemesinde standart olarak kullanılan planar sintigrafinin yerine single foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanılarak daha detaylı, üç boyutlu (3D) lokalizasyonun saptanabilmesi sayesinde daha doğru bilgi sağlanmıştır. Daha yakın dönemde de kullanıma giren SPECT/BT ve günümüzde daha da sık kullanılan pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT yüksek rezolüsyonlu görüntüler ile doğru anatomik lokalizasyon elde edilmektedir (13).

Bu derleme yazısında özellikle en sık karşılaşılan aseptik protez gevşemesi ve protez enfeksiyonları olmak üzere, karşılaşılan protez komplikasyonlarının tanısında, nükleer tıpta kullanılan SPECT ve PET görüntüleme yöntemlerinin ve radyofarmasötiklerin en güncel bilgilerle aktarılması amaçlandı.

Aseptik Protez Gevşemesi

Yetersiz iç fiksasyon, fiksasyonun mekanik kaybı veya implant çevresinde osteolizis oluşumuna sekonder partiküllerin yarattığı fiksasyonun biyolojik kaybı gibi nedenlerle aseptik protez gevşemesi ortaya çıkar. Protez ve kemik arasında sinovya benzeri membran oluşarak protezi kemikten ayırır (16,17). Düz radyografi asetabuler komponentin aseptik gevşemesi tanısında en doğru yöntem olmakla birlikte radyografi veya BT görüntülerinin yetersiz olduğu bazı durumlarda, aseptik protez gevşemesinin tanısında, SPECT/BT ilave bilgiler sağlar. Kemik sintigrafisinde kan akımı ve kan havuzu fazında operasyon sonrası 3. ayda aktivite tutulumu normale dönse de protezin tipine bağlı olarak geç statik fazda artmış aktivite tutulumu devam eder (1,18). Kemik sintigrafisinde, asemptomatik hastalarda, normal kemik yenilenmesi (turnover) ve protez çevresindeki artmış aktivite tutulumu; çimentolu protezlerde 6 ayda normale gelirken çimentosuz protezde 2 yıla kadar uzayabilmektedir (1). Aseptik gevşemede, protez çevresinde, BT görüntüsünde >2 mm olacak şekilde parlaklığı artmış alanlarda kemik SPECT görüntülerinde artmış aktivite tutulumları izlenir. Takipli SPECT görüntülerinde artmış aktivite tutulumu görülmesi gevşemeyi destekleyen bulgudur (5,18). Bununla birlikte; protez ve kemik yüzeyi arasında SPECT/BT’de bu bulgu <2 mm olacak şekilde ise, stabil fibröz reaksiyon formasyonu olarak normal kabul edilir. Femur boynu fraktürü sonrası yerleştirilen internal fiksasyon protez materyaline sekonder femur başında gelişen avasküler nekrozun dışlanması kemik SPECT/BT’nin negatif öngörü değeri (NÖD) çok iyidir. Protez sonrası gelişebilecek asetabular kartilajın progresif dejenerasyonu ile aseptik protez gevşemesiyle karışabileceği de unutulmamalıdır (1,19).

Bao ve ark. (20) aseptik gevşeme tanısında Tc-99m sülfür kolloid SPECT/BT artrografinin tanısal doğruluğunu yüksek (%97) bulmuşlar. Artrografide yapıldığı gibi Tc-99m sülfür kolloid enjeksiyonunu takiben küçük bir miktar suda çözünür kontrast ajan eklem boşluğuna enjekte edilip alınan SPECT/BT görüntüsünde kemik protez yüzeyinin herhangi bir komponentinde aktivite veya kontrast tutulumu varsa gevşemeyi destekleyen

mükemmel tanısal bulgu olarak bildirilmiştir (1,21).

Protez Enfeksiyonu

Protez komplikasyonlarını ayırt etmede kullanılan en eski yöntem kemik sintigrafisi olup bu çalışmalar Tc-99m difosfonatlar ve genellikle de metilen difosfonat ile yapılmaktadır. Protez enfeksiyonunda, enfeksiyon odağında, üç fazlı kemik sintigrafisinin tüm fazlarında artmış aktivite tutulumu izlenir. Ancak düşük dereceli enfeksiyonlarda kan havuzu fazında aktivite tutulumunda artış olmayabileceği de unutulmamalıdır (1). Kemik sintigrafisinin proteze ait patolojinin saptanmasında duyarlılığı yüksek olsa da (%90-100), özgüllüğü düşüktür (%18-35) ve protez yetersizliğinin nedenini ayırt edemez. Doğruluğu ise %50-70 arasında bulunmuştur. Kalça protezlerinde; protez materyalinin etrafında diffüz artmış tutulum enfeksiyon lehine düşünülmekte olup protez ucunda, minör ve majör trokanterde fokal tutulum olması aseptik gevşemeyi gösterir. Ayrıca asetabulum çevresinde diffüz artmış aktivite tutulumu olması literatürde gevşeme ile uyumlu bulunmuştur. Ameliyat sonrası ilk yılda yeniden osseöz yapılanma nedeni ile kemik sintigrafisi pozitif seyreder (22,23). Kemik sintigrafisinin normal olması hasta semptomlarının protezle ilişkisi olmadığını göstermesi açısından faydalıdır (5).

Kemik SPECT/BT, nükleer tıp uygulama kılavuzları esas alınarak, planar üç fazlı kemik sintigrafisi geç statik görüntülemenin ardından uygulanır (24). Metal artefakt azaltan tekniklerin kullanılması, yoksa da artefaktları azaltmaya yönelik çekim protokolü uygulanması tanıda fayda sağlar (24,25). Ağrılı protez hastalarında SPECT yerine SPECT/BT uygulanmasının tanı ve tedavide %60-70 değişiklik yaptığı bildirilmiştir (26).

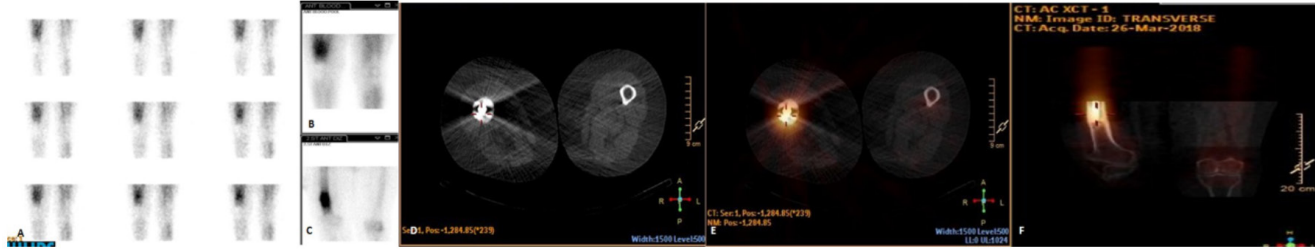
Proteze ait komplikasyonları ve özellikle aseptik gevşemeyi enfeksiyondan ayırt etmede kısıtlılıkları nedeni ile uzun yıllar kemik sintigrafisine avantaj sağlayacak teknikler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bakteri tarafından direkt tutulan ve enfeksiyon, enflamasyon alanlarındaki artmış kan akımı sayesinde enfeksiyon alanında artmış tutulum gösteren Ga-67 sitrat sintigrafisi en eski tekniktir. Ancak birçok çalışmada, Ga-67 sintigrafisinin periprotetik enfeksiyon tanısında duyarlılık ve doğruluğu yeterli bulunmamış, kemik sintigrafisine göre ayırıcı tanıda bir gelişme sunmamıştır (5,14,22). Radyoaktif madde ile işaretlenmiş hücrelerin enfeksiyon alanına direk göç etmesine dayanan işaretli lökosit sintigrafisi ile protez enfeksiyonu tanısında önemli gelişme sağlanmıştır. İşaretlenen lökositler

içinde en çok nötrofiller olduğu için bu yöntem ile bakteriyel enfeksiyonlar gösterilmektedir. Opportunistik enfeksiyonlar ve spinal osteomyelitler gibi bazı hastalıkların gösterilmesinde faydalı değildir. Lökositler, enfeksiyon eşlik etmedikçe artmış kemik sirkülasyonu alanlarında tutulmayacağı için işaretli lökosit sintigrafisi teorik olarak çok iyi bir yöntem olmakla birlikte bazı çalışmalarda enfeksiyon tanısında özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük veya tersi şekilde bulunmuştur. Bunların nedeni olarak da görüntüleme yapılarına kadar geçen zamanda enfeksiyonun gerilemiş olma olasılığı veya enfeksiyon değil de yoğun enflamasyon olması gösterilmiştir (27,28). Lökosit sintigrafisini yorumlarken ilgi alanındaki aktivite tutulumu normal varsayılan alana göre daha fazla ise enfeksiyon açısından pozitif kabul edilir. Kendi kliniğimizde Şengöz ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada Tc-99m heksametil propilenamin oksim işaretli lökosit sintigrafisi planar görüntülemeye ilave olarak SPECT/BT eklenmesinin protez enfeksiyonlarının tanısına klinik katkısı değerlendirilmiş olup planar sintigrafide duyarlılık, özgüllük, NÖD ve pozitif öngörü değeri (PÖD) sırası ile; %100, %59, %99 ve %62,5 bulunmuş olup SPECT/BT çalışmasında sırası ile; %100, %90,1, %100 ve %88,2 olarak bulunmuştur (29). Sonuç olarak, SPECT/BT hibrit görüntüleme protez enfeksiyonlarında anatomik ve metabolik bilgi, yüksek özgüllük ve yüksek PÖD ile tanıya önemli katkı sağlamaktadır (Şekil 1, 2). İşaretli lökositlerin normal ve enfekte alanlarda tutulumları değişkenlikler gösterebilmektedir (30). İşaretli lökositler kemik iliğindeki retikuloendotelial hücrelerce fagositoz edilerek kemik iliğinde, genelde hematopoezin olduğu yerlere paralel olarak toplanırlar. Kemik iliği sintigrafisi enfeksiyon ve normal kemik iliği bölgesini ayırt etmede yardımcı olur. Bu nedenle, lökosit sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu görülüp kemik iliği sintigrafisinde artmış tutulumun olmadığı lokalizasyon enfeksiyon açısından pozitifdir (11,22,30). Eğer, lökosit/kemik iliği sintigrafilerinde aktivite dağılımı bunun tam tersi şekilde ise, enfeksiyon negatiftir (Şekil 3). Love ve ark. (31) protez komplikasyonlarını inceledikleri araştırmalarında, lökosit-kemik iliği sintigrafisi için duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu sırasıyla %96, %87 ve %91 saptamış olup bu testin doğruluğu, kemik sintigrafisinden (%50), kemik/Ga-67 sintigrafisinden (%66) ve lökosit/kemik sintigrafisinden (%70) daha yüksek bulunmuştur (31).

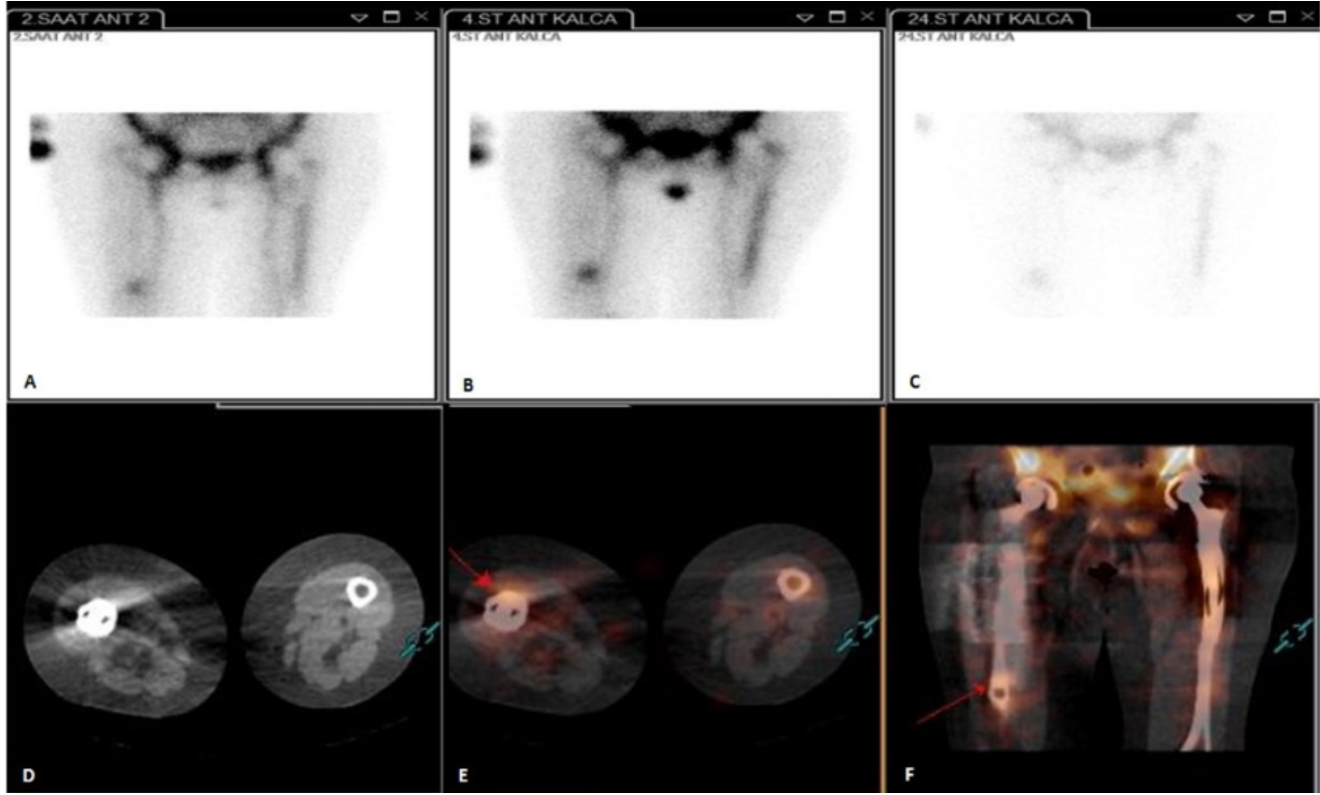
Birlikte indiyum-111 (In-111) oksin işaretli lökosit/ Tc-99m sülfür kolloid kemik iliği sintigrafisi kullanımı protez enfeksiyonunu aseptik gevşemeden ayırt etmede altın standart yöntem olarak yerini korumaktadır (22,30). Protez enfeksiyonlarının doğru tanısında lökosit/

kemik iliği sintigrafisi diğer nükleer tıp yöntemlerinden daha üstündür. Ancak, zaman gerektirmesi ve hassas laboratuvar süreci gibi kısıtlılıkları vardır. Yakın zamanda, kronik protez enfeksiyon şüphesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada çift zamanlı lökosit sintigrafisi (2. ve 24. saat) ile çift ajan lökosit/kemik iliği (Tc-99m nanokolloid) sintigrafisi karşılaştırılmış olup planar veya SPECT/BT olsun farketmeksizin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk açısından anlamlı üstünlükleri gösterilmemiştir (32).

Flor-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) ve F-18 sodyum florid (F-18 NaF) ile PET/BT, ağırlı kemik protezlerinin araştırılmasında umut verici olup kısıtlılıkları da vardır (33). Enfeksiyon sırasında enflamatuvar hücrelerin görüntülenmesine olanak sağlaması nedeni F-18 FDG PET ile görüntülemenin protez enfeksiyon değerlendirmesindeki rolü benzersiz görünmekte; enfeksiyon tanısında duyarlılığı yüksek ve protez enfeksiyonu/aseptik protez gevşemesi ayırıcı tanısında lökosit/kemik iliği sintigrafisine iyi bir alternatif olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konu ile ilgili çelişkili sonuçları olması ve daha fazla inceleme ve veri gerekmesi nedeni ile lökosit/kemik iliği sintigrafisi halen daha yaygın kullanılmaktadır (34). Bir meta-analizde alt ekstremitte protezinde duyarlılık %82,1 ve özgüllük %86,6 saptanmıştır (35). Basu ve ark.'nın (36) 88 ağırlı eklem protezi ile yaptığı çalışmada, FDG PET ile lökosit ve kemik iliği sintigrafileri birlikte değerlendirilerek enfeksiyon tanısında FDG PET'in duyarlılığı %81,8, özgüllüğü %93,1 olup lökosit/kemik iliği sintigrafisi için duyarlılık %38,5, özgüllük %95,7 olarak hesaplanmıştır (36). Protez enfeksiyonu tanısında, In-111 oksin işaretli lökosit/kemik iliği sintigrafisi ile birlikte kullanıldığında doğruluğu %90'ları geçmektedir (37). Protez enfeksiyonu ve aseptik protez gevşemesi birlikte olduğunda, kalça protezi için sadece femur boynu çevresinde periprotetik FDG tutulumu olması, protez çevresi yumuşak dokuda FDG tutulumu olmaması aseptik protez gevşemesi veya sinovit lehine, tüm protez çevresinde diffüz artmış FDG tutulumu ise enfeksiyon lehine bulgudur (38,39,40). Kalça protez enfeksiyonlarında, diz protez enfeksiyonlarına göre daha başarılı olmakla birlikte, protez enfeksiyonunu değerlendirmede çok önemli rolü yoktur (22,23). Gelderman ve ark.'nın (41) yabancı cisme ait reaktif enflamatuvar yanıt ile protez enfeksiyonu ayırıcı tanısına ışık tutmak üzere yaptığı bir çalışmada, enfeksiyon olmayan total kalça protezinde, en fazla protezin boyun bölgesinde olmak üzere, fizyolojik diffüz F-18 FDG tutulumu olacağı, protezi çevreleyen



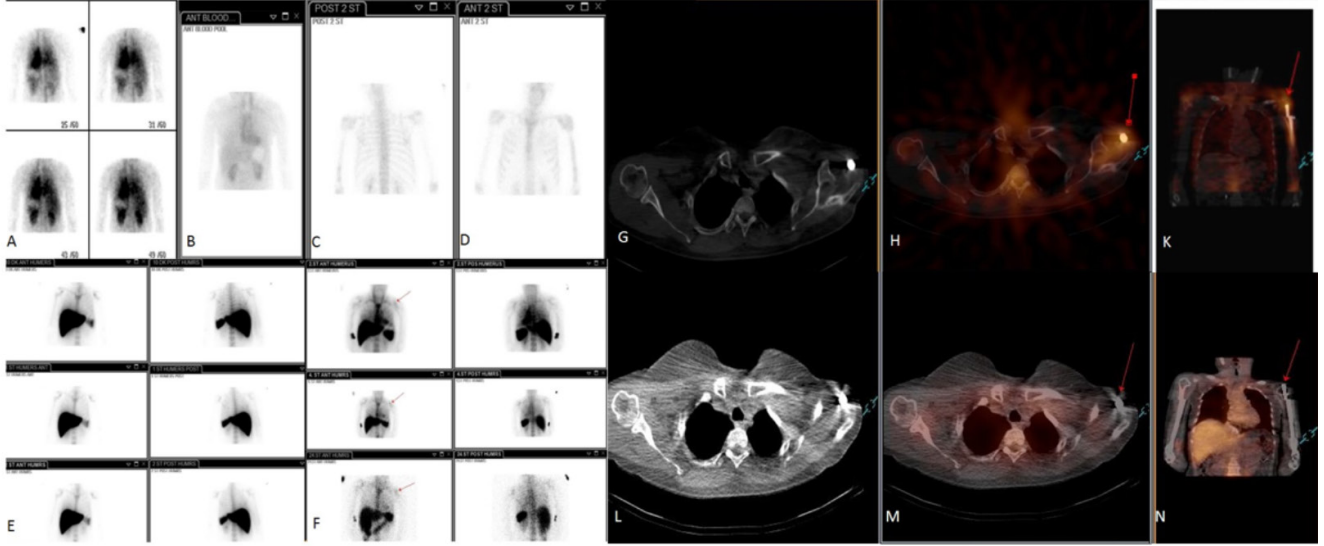
Şekil 1. Kadın hasta, 70 yaşında, 2 yıl önce sağ kalça protezi ameliyatı olan hastanın sağ kalçada belirgin olmak üzere sağ dize yayılan ağrısı ve yürüme kısıtlılığı mevcut. Kliniğimizde Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde kan akımı (A) ve kan havuzu (B) fazında sağ femur distalinde belirgin artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup geç statik fazda (C, D) sağ femur distalinde simetriğine göre yoğun artmış aktivite tutulumu izlendi. Ek olarak alınan Kemik SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (D), aksiyel füzyon (E) ve koronal füzyon (F) görüntülerinde sağ femur distal lokalizasyonunda protez materyali distal komşuluğunda fokal artmış aktivite tutulumu izlendi
MDP: Metilen difosfonat, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 2. Aynı hastanın Tc-99m HMPAO lökosit sintigrafisinde; 2. saat (A), 4. saat (B) ve 24. saat (C) statik görüntülerinde sağ femur distalinde simetriğine göre yoğun artmış aktivite tutulumu izlendi. Ek olarak alınan işaretli lökosit SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (D), aksiyel füzyon (E) ve koronal füzyon (F) görüntülerinde sağ femur distal lokalizasyonunda protez materyali distal komşuluğunda kemik sintigrafisi ile aynı lokalizasyonda daha fokal artmış aktivite tutulumu izlendi. **Şekil 1**'deki kemik sintigrafisi ile korele edildiğinde protez enfeksiyonu lehine yorumlandı. Yapılan revizyon ameliyatı sonrasında da kültür sonuçları enfeksiyon ile uyumlu olarak saptanmıştır
HMPAO: Heksametil propilenamin oksim, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

yumuşak dokuda aktivite tutulumu olmayacağı; ayrıca enfeksiyon olmasa da yaşa ve protez tipine göre bu tutulumun derecesinin değişebileceği bildirilmiştir. Kemik iliğinde fizyolojik F-18 FDG akümüasyonu

olduğu bilinmekte olup enfekte olmayan protezlerde kemik iliği dağılımının değişmesine bağlı periprotetik FDG tutulumu izlenebilmesi nedeni ile FDG PET'in kemik iliği sintigrafisi ile birlikte yorumlanmasının



Şekil 3. Kadın hasta, 40 yaşında, 16 ay önce travma sonrası, sol humerusta çok parçalı kırık nedeni ile opere olan ve implant materyali takılan hastanın sol omzunda belirgin olmak üzere sol kol ağrısı mevcut. Kliniğimizde Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde kan akımı (A) ve kan havuzu (B) fazında aktivite tutulumu normal sınırlarda olup geç statik fazda (C, D) sol humerus proksimalinde daha belirgin olmak üzere, sol humerusda simetriğine göre artmış aktivite tutulumu izlendi. Ardından yapılan Tc-99m nanokolloid kemik iliği sintigrafisi (E) ve Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisinde (F) sol humerus proksimalinde artmış aktivite tutulumu kemik iliği görüntüsünde biraz daha yoğun olmak üzere dikkat çekmektedir. Ek olarak alınan Kemik SPECT/BT çalışmasında, aksiyel BT (G), aksiyel füzyon (H) ve koronal füzyon (K) görüntülerinde sol humerus başı lokalizasyonunda implant materyali proksimal komşuluğunda fokal artmış aktivite tutulumu izlendi. Tc-99m HMPAO işaretli lökosit sintigrafisi aksiyel BT (L), aksiyel füzyon (M) ve koronal füzyon (N) görüntülerinde sol humerus proksimali implant materyali komşuluğunda artmış aktivite tutulumu izlenmedi. Tanımlanan bulgu enfeksiyon lehine yorumlanmadı. Yapılan revizyon operasyonu sonrası kültürlerde de enfeksiyon olmadığı bildirildi

MDP: Metilen difosfonat, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, HMPAO: Heksametil propilenamin oksim

tanıda özgülüğü artırabileceği belirtilmiştir (38).

Protez enfeksiyon tanısında lökosit/kemik iliği sintigrafinin birlikte kullanılmasının FDG PET'e göre duyarlılık ve özgülük açısından daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar olsa da tanıda bu sintigrafiler yerine FDG PET kullanılmasının pratik avantajları vardır. Bunlar: Radyofarmasötik rutin de kolay bulunabilir olması, tek bir radyofarmasötik gerektirmesi, çok kısa zamanda testin tamamlanması, güvenilir olması, radyasyon maruziyetinin önemli ölçüde düşük olması, belirgin üstün uzaysal rezolüsyonu olması ve yüksek kantitatif veya kantitatif görüntüleme sağlamasıdır (37).

Flor-18 florid PET kemik görüntülemenin protez enfeksiyonu ve aseptik gevşeme ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (5,14,42). Ullmark ve ark.'nın (34) F-18 florid PET çalışmasında çimentosuz total kalça protezi femoral komponenti çevresindeki kemik mineralizasyonunun analizinde faydalı bulunmuş. Bazı araştırmacılar bu konu ile ilgili, F-18 florid PET duyarlılık ve özgülüğünü protez

enfeksiyonu ve aseptik gevşeme için sırasıyla; %81, %80 ve %95, %82 olarak belirtmişlerdir (43,44). Aynı bir çalışmada, F-18 florid PET görüntüleme, hızlanmış kemik sirkülasyonu nedeni ile oluşan ağrılı kemik protezi ayırıcı tanısında faydalı bulunmuştur (45).

Protez enfeksiyonlarını değerlendirirken atenüasyon düzeltilmiş görüntüler yerine düzeltilmemiş PET görüntülerinin incelenmesi daha akıllıca olur. Çünkü, aşırı düzeltmelerde metalik materyal yoğun artefaktlara neden olur (22,23). Yakın zamanda, metal artefakt redüksiyonu yönteminin kullanıldığı, ilk ve yeni bir klinik çalışmada, metal protezlerde PET/BT'nin kantitatif doğruluğunun pozitif etkisini ve görüntü yorumlamada güvenilirliği artırdığı gösterilmiştir (46).

Protez Enfeksiyonlarında Yeni Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Günümüzde enfeksiyon değerlendirilmesinde kullanılan, nükleer tıp görüntüleme ajanları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Radyoaktif işaretli

antigranülosit antikörler, lökosit antijenleri veya reseptörleri hedef alarak enfeksiyon ve enflamasyon alanını gösterir. Nötrofillerdeki çapraz-reaktif antijenlere bağlanan mürin monoklonal immünooglobulin G (Granulosint) ve lökositlerde çapraz-reaktif antijenlere bağlanan monoklonal immünooglobulin G1 ajanı Fab' fragmanı (leukoScan) geliştirilen ve çalışmaların devam ettiği ajanlardır. Antikörün tamamına göre sadece Fab' fragmanı daha az immün reaksiyon gösterir, daha yüksek hedef/zemin aktivite oranı ve hızlı renal klirensi ile görüntü kalitesi de daha iyidir. Radyoaktif işaretli immünooglobulin G, protez enfeksiyonu ve enflamasyon görüntülemesinde faydalı olup bu alanda akümüasyonu, kapiller permeabilite, artmış ekstrasellüler aralık ve enfeksiyon alanındaki makromoleküler tutulum ile ilişkilidir. Ancak, birbiri ile tutarsız sonuçları olması nedeni ile pratik kullanımda çok ilgi bulamamıştır (22,47).

Çok duyarlı kemik iliği görüntüleme ajanı olan Tc-99m nanokolloid, kemik ve protez enfeksiyonlarında, kapiller bazal membrandan ekstrasvasyonu takiben partiküllerin granülosit ve makrofajlarca fagositoz veya adsorbsiyonu ile tutulur. Bu ajan hem steril hem de enfekte enflamatuvar alanda tutulabilir. Tek başına kullanım açısından fazla ilgi bulamamıştır (22,48).

Tc-99m Siprofloksazin (Infecton) gibi radyoaktif işaretli antibiyotiklerin enfeksiyon görüntülemesinde ılımlı duyarlılık (%70-85) ve yüksek özgüllük (%91-96) gösterdiği bulunmuş olup değişken sonuçlar vermesi nedeni ile az ilgi duyulmuştur. *In vitro* ve hayvan çalışmalarında lokalize apselerde Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında tutulum olduğu gösterilmiştir (22,49).

Tc-99m işaretli antimikrobiyal peptitlerin enfeksiyonu göstermede klasik ajanlara göre daha yüksek özgüllüğü olduğu gösterilmiştir. Mürin makrofajlardaki Ubiquicidin'in radyoaktif sentetik fragmanı yapılan çalışmalarda, kas-iskelet sistemi enfeksiyonları için duyarlı ve özgül bulunmuş ve enfeksiyon sintigrafisi için ticari ilgi de görmüştür (22,50).

Radyoaktif işaretli reseptör özgül proteinler içinde enfeksiyon görüntülemesinde, büyük ve daha non-spesifik (antigranülosit antikörler gibi) olanlardan, küçük ve reseptör özgül proteinler ve peptitlere (sitokinler, kemotaktik peptitler ve kemokinler gibi) geçiş oldu. Henüz bunlarla ilgili yeterli veri elde edilememiştir (22,48,50).

Yeni SPECT/BT ve PET/BT izotopları olan, aktive makrofajları hedef alan Tc-99m Tilmanocept

(Lymphoseek®) ve Galyum-68 (Ga-68) işaretli Tilmanoceptin ağırlı protez değerlendirilmesinde hızlı ve doğru tanı koymada faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca bu yeni ajan, floresan benzeri kıvılcık ötesi boya ile kombine edilip SPECT, PET ve optik görüntüleme yapılabilir. *In vivo* Tilmanocept'in, bakteri, mantar, virüs, parazitler ve yabancı materyallerdeki intrasellüler patojenik organizmalara bağlanan CD206'nın gösterilmesinde önemli rolü vardır. Protezin histolojik incelenmesi için gereken uzun zaman nedeni ile tanıda lymphoseek kullanılabileceği belirtilmiştir (33).

Enflamasyon ve enfeksiyon alanlarında akümüle olan aktive makrofajlar üzerinde artmış beta folat reseptörler bulunur. Folat reseptör afinitesi olan izotoplar enflamasyonu gösteren belirteç olarak rol oynayabilir. F-18 FDG folat ve Tc-99m EC20 radyoizotoplar ile PET ve SPECT folat görüntüleme yapılabileceği bildirilmiştir (51).

Enfeksiyon görüntülemesinde en büyük ilgi deneysel çalışılan yeni PET ajanlarına olmuştur. Ga-68 sitrat PET/BT şüpheli kemik enfeksiyonlarında kullanılabilecek olası ajan olarak bildirilmiş olup Ga-67 ile karşılaştırıldığında görüntü kalitesi belirgin üstün, aynı günde sonuç elde edilmekte ve kullanımı pratiktir. Maltoz derivativesi olan ve F-18 ile işaretlenen 6''[18 F]- fluoromaltotriose da Gram-pozitif ve negatif bakteri enfeksiyonlarında umut vaat eden ajan olarak tanımlanmıştır. Bakteriyel enfeksiyonu aseptik enflamasyondan ayırmak üzere çalışılan diğer bir ajan da F-18 F-PABA, F-18 FDG'den farklı olarak, sadece bakteriyel hücrelerce tutulan oldukça özgül bir görüntüleme ajanı olarak bildirilmiştir (22,52). Stafilokokkus epidermidisi de içeren koagülaz negatif stafilokokklar, protez enfeksiyonlarını da kapsayan implant, intravasküler kateter enfeksiyonlarında en sık etken olan patojendir. Ahtinen ve ark.'nın (53) yaptığı bir deneysel hayvan çalışmasında implant materyali ile ilişkili staphilococcus epidermidis enfeksiyonunun yarattığı enflamatuvar doku yanıtının PET ile görüntülenmesinde, VAP-11 lökosit ligandı olan sialik asit bağlayıcı immünooglobulin benzeri lektin 9 (Siglec-9) ve Ga-68 işaretli 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasteik asit (DOTA) konjuge peptid (Ga-68 DOTA Siglec 9) geliştirilmiştir. Enfeksiyon odağında, Ga-68 DOTA Siglec 9 PET ile görüntülemesinde, enfeksiyon negatif alana göre anlamlı yükseklikte aktivite tutulumu izlenmiş olup protez enfeksiyonu tanısı için faydalı olabileceği ancak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Tüm anlatılan yöntemlerin kullanılabilirliğine ait pozitif sonuçları gösteren az sayıda çalışma olması nedeni ile günümüzde halen lökosit/kemik iliği sintigrafisi protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında kullanılacak en doğru nükleer tıp görüntüleme seçeneği olarak yerini korumaktadır.

Diğer Protez Komplikasyonları

Heterotopik Ossifikasyon

Heterotopik ossifikasyon şüphesi olan olgularda protez operasyonu sonrası erken dönemde dahi kemik sintigrafisi, protez komşuluğunda etkilenen yumuşak dokudaki patolojiyi saptamada faydalıdır. Kemik sintigrafisine ek olarak alınan SPECT/BT ise heterotopik ossifikasyon ile komşuluğundaki kemik dokuda psödoartrozisi saptar. Aktivite tutulumu ne kadar fazla olursa metabolik hastalık derecesini, gerekli ise cerrahi girişimin zamanlaması ve planlamasını belirler (1,54). Cerrahi sonrası heterotopik ossifikasyon oluşumunda kemik SPECT görüntüsünde birinci aya kadar giderek artan patolojik artmış aktivite tutulumu, 6-12. aya kadar normale dönerken bu lokalizasyonda BT görüntülerinde kasta şişlik ve amorföz, immatür (trabeküler yapının zayıf olduğu) veya matür kalsifikasyon izlenir (54,55).

Periprotetik Fraktür

Özellikle kalça protezlerinde femoral protez ucunda veya majör trokanterde ciddi periprotetik fraktürler izlenebilir ve radyografi ile tanısı konur yalnızca bazı gizli (occult) fraktürlerin tanısı için ileri görüntülemeler gerekir. Ağrı, fonksiyonel kısıtlılık izlenir ve özellikle trokantör için yeniden yerleştirme cerrahisi gerekir. Kemik sintigrafisinde, kan havuzu ve geç görüntüde, BT'de fraktür hattına uyan alanda, lineer veya fokal yuvarlak artmış aktivite tutulumu şeklinde izlenir. Kemik sintigrafisinde fraktürü daha net göstermek için tüm vücut görüntüsünde alt ekstremitayı kısaltarak eksternal rotasyon yaptırılabilir (56).

Tendinopati

Protez sonrası gelişen tendinopati durumunda, lokalize ağrı, hassasiyet, üzerine ağırlık verememe veya yatamama şeklinde şikayetler izlenir. Bu ağrı, özellikle, kalça protezi sonrasında klasik enflamasyon bulgusunun eşlik etmediği trokanterik bursit olarak belirtilir (56). Tanıda kullanılan ultrasonografide (USG) ödeme bağlı ekojenite kaybı, heterojen ekojenite ve sıklıkla fokal veya diffüz tendon kalınlaşması şeklinde izlenir iken MR görüntülerinde parsiyal veya tam yırtık, bursal sıvı, yağlı doku atrofisi, komşu kemikte değişiklikler izlenebilir.

Kemik SPECT/BT'de kan akımı ve kan havuzu fazında aktivite tutulumu sıklıkla normal olup geç görüntüde trokanterde majör superior ve lateralinde lineer bant şeklinde artmış tutulum izlenir. Bu görüntüleme BT kısmı lokalizasyonu saptamak veya periprotetik fraktür ya da heterotopik ossifikasyonu dışlamak dışında çok katkı sağlamaz (1,57,58).

İstenmeyen Lokal Doku Reaksiyonu

Protez yüzeyinde zamanla partiküllerin dökülmesi; histiyositik reaksiyon, nötrofilik infiltrasyon, sinovya benzeri metaplazi, psödotümör, nekrozis, fibrin depozisyonu, psödo romatoid reaksiyon, aseptik lenfositik vaskülit gibi çeşitli immünolojik yanıtlara yol açar. Kanda metal iyon düzeylerini ölçmek, düz radyografi, USG, BT ve MR görüntüleme yöntemleri tanıda kullanılır. Sıvı içeren kistik lezyon ve solid kitle veya psödotümör bulguları için MR veya kasta bölgesel tendinozis, ödem, atrofiyi görmek için USG ya da osteolizis bulgusunu saptamak üzere BT tercih edilebilir. Tanıda SPECT/BT pek önerilmese de, BT'de protez çevresinde radyolüsent görünüm ile kortikal destrüksiyonun eşlik ettiği periprotetik granülom oluşumunda geç SPECT'de litik lezyon çevresinde fokal artmış tutulum izlenmesi gibi bazı bildirilen olgular vardır. Yumuşak doku lezyonlarının aksine pseudotümör veya aseptik lenfositik vaskülit ilişkili lezyonlarda üç fazlı kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu izlenmez, tanı BT bulguları ile konur (1,59).

Sonuç

Sonuç olarak, bu derlemede, özellikle klinisyenleri ayırıcı tanıda ve tedavi kararında en çok zorlayan aseptik gevşeme ve protez enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı olmak üzere protez komplikasyonları tanısında en sık kullanılan, güncel ve diğer yeni nükleer tıp görüntüleme yöntemleri ile ilgili bilgi verilmesi amaçlandı. Kemik sintigrafisi, işaretli lökosit sintigrafisi ve kemik iliği sintigrafisi ile SPECT/BT görüntülemenin birlikte değerlendirilmesi halen tanılal değerini korumakta olup F-18 FDG, F-18 NaF ile PET/BT görüntülemenin de iyi bir alternatif olduğu görülmektedir. Şüpheli protez enfeksiyonlarında üç fazlı kemik sintigrafisi ve SPECT/BT ile başlayıp ardından işaretli lökosit sintigrafisini değerlendirmek tanıda faydalı olup, buna işaretli lökosit SPECT/BT çalışmanın ilave edilmesi doğru tanıda çok önemli katkı sağlayacaktır. Yukarıda bahsi geçen tüm radyofarmasötiklerin her nükleer tıp kliniğinde bulunma şansı olmadığı göz önüne alındığında, her klinik kendisinde mevcut olan en uygun

radyofarmasötikler ile standardize edilmiş işaretleme yöntemleri, görüntüleme protokolleri ve yorumlama kriterlerini esas alarak, protez komplikasyonlarının doğru tanısında maksimum fayda sağlayacağı unutulmamalıdır. Bu alanda devam eden ve yapılacak yeni çalışmalardan elde edilen sonuçların ışığında gelecekte mevcut yöntemlerin yerine daha üstün alternatif yöntemlerin geliştirileceği umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Van den Wyngaert T, Paycha F, Strobel K, et al. SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty. *Semin Nucl Med* 2018;48:425-438.
2. Kremers MH, Larson DR, Crowson CS, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Jt Surg Am* 2015;97:1386-1397.
3. Lam V, Teutsch S, Fielding J. Hip and knee replacements: a neglected potential savings opportunity. *JAMA* 2018;319:977-978.
4. Labek G, Thaler M, Janda W, Agreiter M, Stöckl B. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:293-297.
5. Mushtaq N, To K, Gooding C, Khan W. Radiological Imaging Evaluation of the Failing Total Hip Replacement. *Front Surg* 2019;6:35.
6. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: a report from a middle-income country. *J Infect Public Health* 2016;9:494-498.
7. Kwee RM, Kwee TC. ¹⁸F-FDG PET for Diagnosing Infections in Prosthetic Joints. *PET Clin* 2020;15:197-205.
8. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302-345.
9. Gbejaude HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilm in prosthetic joint infections. *Acta Orthop* 2015;86:147-158.
10. Charette RS, Melnic CM. Two-stage revision arthroplasty for the treatment of prosthetic joint infection. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:332-340.
11. Gludemans AWJM, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacterial imaging in prosthetic bone infection. *Eur Cells Imaging* 2013;25:61-77.
12. Verberne SJ, Sonnega SJA, Temmerman OPP, Rainmakers PG. What is the Accuracy of Nuclear Imaging in the Assessment of Periprosthetic Knee Infection? A Meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2017;475:1395-1410.
13. Wouter van der Bruggen, Chantal P Bleeker-Rovers, Otto C Boerman, Martin Gotthardt, Wim J G Oyen. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: a systematic review. *Semin Nucl Med* 2010;40:3-15.
14. Palestro CJ. Nuclear medicine and the failed joint replacement: past, present, and future. *World J Radiol* 2014;6:446-458.
15. Boerman OC, Rennen H, Oyen WJ, Corstens FH. Radiopharmaceuticals to image infection and inflammations. *Semin Nucl Med* 2001;31:286-295.
16. Dattani R. Femoral osteolysis following total hip replacement. *Poster Med J* 2007;83:312-316.
17. Mulcahy H, Chew FS. Current concepts of hip arthroplasty for radiologists: part 2, revisions and complications. *Am J Roentgenol* 2012;199:570-580.
18. Tam HH, Bhaludin B, Rahman D, Weller A, Ejindu V, Parthipun A. SPECT-CT in total hip arthroplasty. *Clin Radiol* 2014;61:81-95.
19. Arican P, Okudan Tekin B, Sefizade R, Naldöken S, Bastug A, Özkurt B. The role of bone SPECT/CT in the evaluation of painful joint prostheses. *Nucl Med Commun* 2015;36:931-940.
20. Bao B, Liu CS, Masson ECO, Abele JT. Diagnostic accuracy of SPECT/CT arthrography in patients with suspected aseptic joint prostheses loosening. *Eur J Hybrid Imaging* 2021;5:4.
21. Roth TD, Maertz NA, Parr JA, Buckwalter KA, Choplin RH. CT of the hip prosthesis: Appearance of components, fixation, and complications. *Radiographics* 2012;32:1089-1107.
22. Seltzer A, Xiao R, Fernandez M, Hasija R. Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma* 2019;721-732.
23. Cyteval C, Bourdon A. Imaging orthopedic implant infections. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:547-557.
24. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723-1738.
25. Blum A, Meyer JB, Raymond A, et al. CT of hip prosthesis: New techniques and new paradigms. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:725-733.
26. Schweizer T, Schiapparelli FF, Rotigliano N, Rasch H, Amsler F, Hirschmann MT. Patterns of bone tracer uptake on SPECT-CT in symptomatic and asymptomatic patients with primary total hip arthroplasty. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:283-291.
27. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. *J Nuclear Med Technol* 2004;32:47-57.
28. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: current status and future directions. *Q J Nuclear Med Mol Imaging* 2009;53:105-123.
29. Şengöz T, Yaylılı O, Yuksel D, Demirkan F, Uluyol O. The clinical contribution of SPECT/CT with ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy in hip and knee prosthetic infections. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2019;38:212-217.
30. Palestro CJ, Love C, Tronco GG, Tomas MB, Rini JN. Combined labeled leukocyte and technetium ^{99m}sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection. *Radiographics* 2006;26:859-870.

31. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med* 2009;39:66-78.
32. Teller J, Akerlund B, Brismar H, et al. Dual-tracer approach vs. dual time-point approach in leukocyte scintigraphy in treatment evaluation of persistent chronic prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun* 2021;42:719-724.
33. Adesanya OO, Hutchinson CE. Designing a New Molecular Probe: The Potential Role for Tilmanocept (Lymphoseek®) in the Assessment of Patients with Painful Hip and Knee Joint Prostheses. *Open Orthop J* 2017;11:212-224.
34. Ullmark G, Nilsson O, Markup E, Sörensen J. Analysis of bone mineralization on uncemented femoral stems by [18F]-fluoride-PET: a randomized clinical study of 16 hips in 8 patients. *Act Orthopaed* 2013;84:138-144.
35. Kwee TC, Kwee RM, Alavi A. FDG-PET for diagnosing prosthetic joint infection: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:2122-2132.
36. Basu S, Kwee TC, Saboury B, et al. FDG PET for diagnosing infection in hip and knee prostheses: Prospective study in 221 prostheses and sub-group comparison with combine (111) Ni-Labeled leukocyte/ (99m)Tc- sülfür colloid bone marrow imaging in 88 prostheses. *Clin Nucl Med* 2014;39:609-615.
37. Al-Zaghal A, Raynor W, Khosravi M, Guermazi A, Werner TJ, Alavi A. Applications of PET Imaging in the Evaluation of Musculoskeletal Diseases Among the Geriatric Populations. *Semin Nucl Med* 2018;48:525-534.
38. Love C, Marwin SE, TomasMB, et al. Diagnosing infection in the failed joint replacement: Acomparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/ 99mTc-sulfurcolloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004;45:1864-1871.
39. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M, et al. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: Comparison with conventional radiography and three- phase bone scintigraphy. *Radiology* 2004;23:333-341.
40. Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun* 2002;23:851-855.
41. Gelderman SJ, Jutte PC, Boelleard R, et al. 18F-FDG-PET uptake in non-infected total hip prosthesis. *Acta Orthop* 2018;89:634-639.
42. Lee JW, Yu SN, Yoo IK, et al. Clinical application of dual-phase F-18 sodium-fluoride bone PET/CT for diagnosing surgical site infection following orthopedic surgery. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14770.
43. Kobayashi N, Inaba Y, Choe H, et al. Use of F-18 fluoride PET to differentiate septic from aseptic loosening in total hip arthroplasty patients. *Clin Nucl Med* 2011;36:156-161.
44. Adesanya O, Sprowson A, Masters J, Hutchinson C. Review of the role of dynamic 18F-NaF PET in diagnosing and distinguishing between septic and aseptic loosening in hip prosthesis. *Orthopedic Surg Res* 2015;10:5.
45. Kobayashi N, Inaba T, Tezuka T, et al. Evaluation of local bone turnover in painful hip by 18F-fluoride positron emission topography. *Nuclear Med Commun* 2016;37:399-405.
46. Van der Vos CS, Arens AIJ, Hamill JJ, et al. Metal artifact reduction of CT scans to improve PET/CT. *J Nuclear Med* 2017;58:1867-1872.
47. Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nuc Med* 2009;39:52-65.
48. El-Maghraby TA, Mustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50:167-192.
49. Amaral H, Morales B, Pruzzo R, Britton KE. Cold-hot mismatch between Tc-99m HMPAO-labeled leukocytes and Tc-99m ciprofloxacin in axial skeleton infections: a report of three cases. *Clin Nucl Med* 1999;24:855-858.
50. Palestro CJ. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: a review. *J Nuc Med* 2016;57:1406-1412.
51. Fischer CR, Müller C, Reber J, et al. [18F] fluoro-deoxyglucose folate: a novel PET radiotracer with improved In vivo properties for folate receptor targeting. *Bioconjug Chem* 2012;23:805-813.
52. Kumar V, Boddeti DK. (68) Ga-radiopharmaceuticals for PET imaging of infection and inflammation. *Recent Results Canc Res* 2013;194:189-219.
53. Ahtinen H, Kulkova J, Lindholm L, et al. 68 Ga-DOTA-Siglec-9 PET/CT imaging of peri-implant tissue responses and staphylococcal infections. *EJNMMI Res* 2014;4:45.
54. Shehab D, Elgazzar AH, Collier BD. Heterotopic ossification. *J Nucl Med* 2002;43:346-353.
55. Zagarella A, Impellizzeri E, Maiolino R, Attolini R, Castoldi MC. Pelvic heterotopic ossification: When CT comes to the aid of MR imaging. *Insights Imaging* 2013;4:595-603.
56. Vaz S, Ferreira TC, Salgado L, Paycha F. Bone scan usefulness in patients with painful hip or knee prosthesis: 10 situations that can cause pain, other than loosening and infection. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017;27:147-156.
57. Robertson-Waters E, Berstock JR, Whitehouse MR, Blom AW. Surgery for greater trochanteric pain syndrome after total hip replacement confers a poor outcome. *Int Orthop* 2018;42:77-85.
58. Klauser AS, Martinoli C, Tagliafico A, et al. Greater trochanteric pain syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol* 2013;17:43-48.
59. Miller RA, Ro JY, Schwartz MR. Adverse tissue reactions after total hip arthroplasty. *Ann Diagn Pathol* 2017;27:83-87.



Pediyatrik Kas-İskelet Sistemi Olgularında Kemik Sintigrafisi ve Hibrit Görüntüleme

Bone Scintigraphy and Hybrid Imaging in Pediatric Musculoskeletal Cases

© Nedim Cüneyt Murat Gülaldı

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eğitim Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Pediyatrik hastalarda iskelet sistemini ilgilendiren patolojiler için yapılan kemik sintigrafileri, daha çok benign patolojilerin taranmasında kullanılmakta olup, moleküler görüntülemenin yaygınlaşması ve kullanılan radyofarmasötik sayısının artması sebebiyle daha önceki yıllara göre önemini bir miktar kaybetmiş gözükse de halen özellikle çocukluk yaş grubunda düşük radyasyon maruziyeti ve yüksek duyarlılığı sebebiyle tercih edilmektedir. Klinik muayene ile saptanamayan septik artritis, osteomyelit veya çocuk istismarı gibi olgularda da yüksek hassasiyetle tüm vücudun taranabiliyor olması ve özellikle erken kemik reaksiyonunun belirlenmesi ve tedaviye erken başlanması gerektiğinde, konvansiyonel radyolojik tetkiklere göre üstünlük sağlamaktadır. Erişkin yaş grubunda daha çok malignite taraması için kullanılan kemik sintigrafisi, çocukluk yaş grubuna özgü malign ve benign kemik lezyonlarının tanımlanması ve hastalığın çoklu tutulumunun belirlenmesi ve tedavi cevabını tespit etmede de kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, pediyatrik, kas-iskelet sistemi görüntüleme, kemik tarama, kemik sintigrafisi, SPECT/BT, MDP, F18-NaF PET

Abstract

Bone scintigraphy performed for pathologies concerning the skeletal system in pediatric patients is mostly used in the screening of benign pathologies. Although it seems to have lost some of its importance compared to previous years due to the widespread use of molecular imaging and the increase in the number of radiopharmaceuticals used, because of low radiation exposure and high sensitivity, it is still preferred in the childhood period. In cases where conditions such as septic arthritis, osteomyelitis or child abuse cannot be detected by clinical examination, the ability to scan the whole body with high sensitivity and especially when it is necessary to detect early bone reaction and start treatment early provides superiority over conventional radiological examinations. Bone scintigraphy, which is mostly used for malignancy screening in the adult age group, is also used to identify malignant and benign bone lesions specific to the childhood age group, to evaluate the multiple involvement of the disease and to determine the treatment response.

Keywords: Children, pediatric, musculoskeletal system imaging, bone scan, bone scintigraphy, SPECT/CT, MDP, F18-NaF PET

Giriş

Tüm vücut kemik sintigrafisi günümüzde pediyatrik grupta halen sıklıkla kullanılan konvansiyonel nükleer tıp yöntemlerinden biridir. Özellikle tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografinin/bilgisayarlı tomografinin

(SPECT/BT) daha yaygın bir şekilde tetkike eklenmesi ile problemler anatomik alanlarda rezolüsyon ve duyarlılık artışı sağlanarak klinik problemin çözülmesine katkı sağlamaktadır. Pediyatrik yaş grubunda kemik sintigrafisinin güncel kullanımda yerini bulan endikasyonları Tablo 1’de verilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Nedim Cüneyt Murat Gülaldı, Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Eğitim Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: ngulaldi@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1478-5294

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tablo 1. Pediatrik yaş grubunda kemik sintigrafisinin kullanımı

Benign kemik hastalıkları	Akut osteomyelit Kronik Rekürren Multifokal Osteomyelit (KRMO) Travma, stres yaralanmaları, kırıklar Osteoid osteoma şüphesi Çocuk istismarı
İskelet metastazlarının taranması	Yumuşak doku tümörleri Kemik tümörleri Diğer maligniteler
F18-NaF PET/BT görüntüleme	Sporcu yaralanmaları Çocuk istismarı Post-operatif değerlendirme



Şekil 1. Tüm vücut kemik sintigrafisi. Altı yaş erkek hastada sağ tuberois epifizde fokal artmış asimetrik aktivite tutulumu normal asimetrik kapanan epifiz hattı ile uyumlu. Hasta sağ femur epitloid sarkom tanılı. Tedavi sonrası normal sınırlarda tüm vücut kemik sintigrafisi

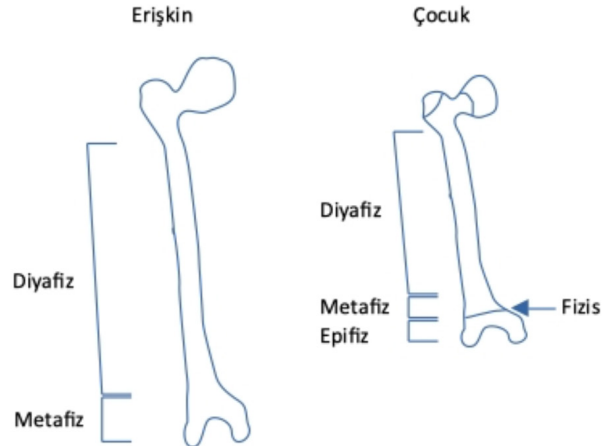
Normal Varyasyonlar

Pediatrik yaş grubunda Tc-99m-metilendifosfonat (MDP) veya Tc-99m-hidroksidifosfonat (HDP) ile yapılan kemik sintigrafisi değerlendirilirken, patolojik tutulumlar ile karıştırılabilecek normal görünümünün ve olası asimetrik bulguların bilinmesi gerekir. Uzun kemiklerin uçları haricindeki epifiz hatlarında asimetrik kapanmanın sık görülmesi ve özellikle sternumda olduğu gibi hastada ağrı ve kısmen şişlik hissine de yol açan semptomlarla birlikte olması da aslında tümüyle fizyolojik görünümde olan kemik yapıların yalnızca pozitif olarak lezyon bölgesi diye tanımlanmasına yol açabilmektedir (Şekil 1). Fokal tutulum alanlarının özellikle malignite veya lezyon komşuluklarında yalnızca pozitif sonuçlara yol açması ile çoğu zaman gereksiz radyasyona yol açan tetkikler eklenebilmekte ve klinisyen için çözüm sunan bir tetkik olmaktan çok, sorun üreten bir tetkik olmasına sebep olmaktadır.

Erişkinlerden farklı olarak özellikle küçük yaş grubu çocuklarda büyük bir makinenin altında uzun süre hareketsiz yatmanın güçlüğü sebebiyle hareket artefaktı haricinde ekstremitelerin eşit sürede sayılamamasına ve dolayısı ile asimetrik görünüme yol açan tetkik ile özellikle enflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde hatalı yönlendirme olabilmektedir.

Osteomyelit

Kemik enfeksiyonu başlıca hematogen, yakın komşuluk veya septik yabancı cisim penetrasyonu sebebiyle direkt implantasyonla olabilmektedir. Çocuklarda büyüme ile birlikte kemik yapısı erişkinlerden farklılık gösterir ve hastalıkların da gelişme yerleri



Şekil 2. Pediatrik hastalarda erişkinlerden farklı kemik yapının sematize görünümü

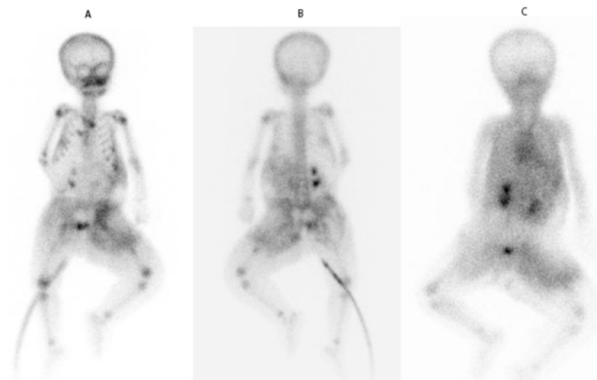
genellikle bu ayrımlara göre yapılır (Şekil 2). Büyüme plağı olarak adlandırılan fizis bölgesi süt çocukluğu dönemi boyunca yani 1 yaşına dek, metafizeal alandan epifize uzanan vasküler kanallar ile beslenirken, çocuk büyüdükçe büyüme plağı kapanma sürecine girer ve artık metafizeal alandan epifizeal bölgeye vasküler uzanım olmaz ve venöz göllenme içerisinde beslenme sağlanır (1). Bu sebeple süt çocukluğu döneminde akut hematojen osteomyelit epifizeal alana vasküler sistemi takip ederek geçebilir ve bu alanlarda akut, subakut veya kronik enfeksiyonlara yol açabilir (2). Akut osteomyelit durumunda kemik içi basıncın artması, kan akımı stazi, trombozis gelişebilir. Bu sebeple erken dönemde yapılan üç fazlı kemik sintigrafisinde kanlanma döneminden itibaren akut enfeksiyon olmasına rağmen lezyon bölgesi hipoaktif görülebilir. Fakat enflamatuvar sürecin başlamasını takiben birkaç gün sonra klasik hiperemi ve geç fazda artmış aktivite tutulumu hem akut hem subakut osteomyelitte belirginleşmeye başlar. Genellikle metafizeal bölgeden başlayan enflamasyon, epifiz hattına doğru yukarıda anlatılan vasküler anatomi sebebiyle büyüme plağına doğru ilerleyip, geç görüntüleme fizyolojik olarak simetrik artmış tutulum gösteren epifiz hatlarına geçiş bölgesi olan büyüme plaklarında asimetrinin saptanmasını zorlaştırabilir. Bundan kaçınmanın en etkili yolu kan akımı ve kan havuzu fazında henüz epifiz hatları aktivite akümülasyonu göstermeden lezyon bölgesini saptamaktır. Bu sebeple çocukluk çağında sadece kanlanma artışı gösteren lezyonların tespitinde değil, epifiz hattına yakın alanlardaki tutulumların belirlenmesinde de 3 fazlı çalışmanın her aşaması dikkatlice incelenmelidir. Özellikle selülit ve osteomyelit ayırımında daha büyük öneme sahip olan dinamik çalışmada yorumlama aşlında erişkin hastalarda uygulanan rutin değerlendirmeye benzemekte ve selülit olgularında klinik bulgu varlığı daha ön planda iken, osteomyelit durumunda özellikle küçük çocuklarda sessiz seyredebilmektedir (Şekil 3).

Subakut osteomyelit esas itibarıyla Brodie apse formasyonu ile kendini gösterir. Tübüler kemiğin metafizinde lokalize bir enfeksiyon olup, irinle çevrili granülasyon dokusu ve sklerozla karakterizedir.

Çocuk ve adölesanları etkileyen sıklıkla 2-17 yaş arasında tanı alan diğer bir enflamatuvar kemik hastalığı steril osteomyelit ile seyreden ve kronik tekrarlayıcı çok odaklı osteomyelit veya sıklıkla kullanılan klinik tabiriyle kronik rekürren multifokal osteomyelittir (KRMO). Hastalığın tekrarlayıcı olması, 1-20 arasında değişebilen odakta aynı anda görülebilmesi sebebiyle tanının erken dönemde konulabilmesi önem taşır. Bu aşamada

klinsiyen tarafından akla geldiğinde tüm vücut kemik sintigrafisi ile hastalığın aktif tutulumlarının olduğu dönemde tanıyı destekleyici bulgular elde edilebilir. Hastalık aksiyel ve periferik iskelette her bölgede görülebilmekte ve uzun kemiklerin metafizeal kısımlarını tercih etmektedir. Distal femur, proksimal ve distal tibia en sık etkilenen alanlardır. Klavikula, pelvis ve vertebra bunu takip eder. Etiyolojisi tam bilinmemekle beraber otoimmün ve otoenflamatuvar hastalık spektrumunda olduğuna inanılır. Zira steroidlerden fayda görür, antibiyotiklerin tedavide yeri yoktur ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psöriyazis gibi diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Kemik sintigrafisi KRMO'nun tespitinde oldukça hassas bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle pelvis ve vertebra gibi direkt X-ışını görüntülemesinde değerlendirmenin zor olduğu bölgelerde çoklu lezyonların dokümanite edilmesini sağlar (3). Simetrik büyüme plağı çevresi veya metafizeal lezyonlar kemik sintigrafisinin geç faz imajlarında çoğu zaman aşikar olmazken, özellikle tüm vücut kan havuzu görüntüleme, odakları doğru tanımlamada büyük öneme sahiptir (Şekil 4)(4). Zira hastaların %80'inde lezyonlar çoklu odaklar halinde gözlenirken, sadece bir odakta da semptomatik olabilmektedir. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı semptomatik alanlarda pinhole, SPECT veya SPECT/BT ile artırılabilir.

Nispeten daha ileri yaş grubunda kas-iskelet sistemini ilgilendiren apse formasyonu veya osteomyelit gibi durumların çocukluk yaş grubunda değerlendirilmesi de üç fazlı kemik sintigrafisi ve hibrit görüntüleme ile hassas bir şekilde ortaya konabilir (Şekil 5,6).



Şekil 3. İki yaşında erkek hastada sol uyluk üst yarısında ekstremitte çapında genişleme ve kan havuzu fazında belirginleşen öncelikle yumuşak doku enfeksiyonu ile uyumlu görünüm. Osteomyelit ekarte edilmiştir

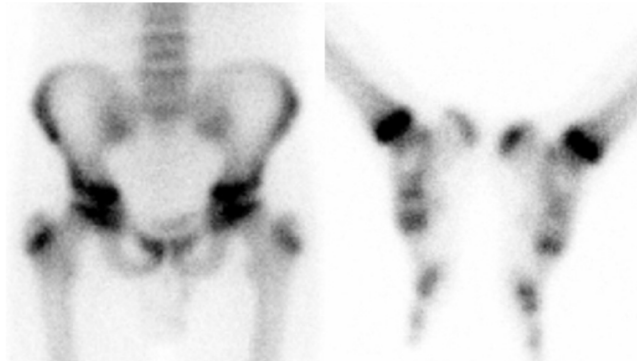
F-18 NaF PET Kemik Görüntüleme

Yaklaşık 60 yıllık bir radyofarmasötik olan flor-18 sodyum florür (F-18 NaF), pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT teknolojisinin gelişmesi ile görüntü kalitesinin belirgin artması sonucu klinik kullanımda hızla yerini bulmuştur. Düşük protein bağlanımı ve yüksek ekstraksiyon oranı ile 45 dk içerisinde kaliteli görüntü elde edilmektedir. Pediatrik grupta kullanımı daha çok benign hastalıklar ve iskelet sisteminin spor veya istismar yolu ile travmasının belirlenmesinde önem kazanmıştır (5). Yine çocuklarda sırt ağrısının araştırılması ve malignite metastazlarının taranmasında da kısıtlı sayıda veri olmasına rağmen kullanılmaktadır (6).

F-18 NaF PET/BT kaza harici gelişen yaralanmalarda rutin tüm vücut kemik taramasında tamamlayıcı olarak kullanılır. Toraksta, vertebrada, kostalarda, klavikula, skapula ve sternumdaki kırıkların tespitini daha duyarlı yapabilmektedir. Bununla birlikte klasik metafizeal lezyonlarda sınırlı duyarlılığı vardır (7).

Travma Araştırılması

İskelet sistemi yaralanmaları fiziksel istismara uğrayan çocukların yarısından fazlasında görülür. En sık rastlanan kırık yeri kostalar olup, bunu humerus ve femur kırıkları takip eder (8). Çocuk istismarında özgül olarak görülen klasik metafizeal lezyonlar veya köşe fraktürü, genellikle 2 yaş altındaki çocukların şiddetli sarsılmasıyla ortaya çıkan ve kemik metafizindeki süngersi doku boyunca oluncu mikro kırıklardan oluşur (9). Bu fraktürlerin tespiti, esas itibarıyla kemik direkt radyografileri ile daha duyarlı bir şekilde ortaya konur. Yine kalvaryumdaki kırıkların belirlenmesi ve kırık yaşı tayininde de direkt grafiler nükleer tıp yöntemlerini tamamlayıcı özelliktedir.

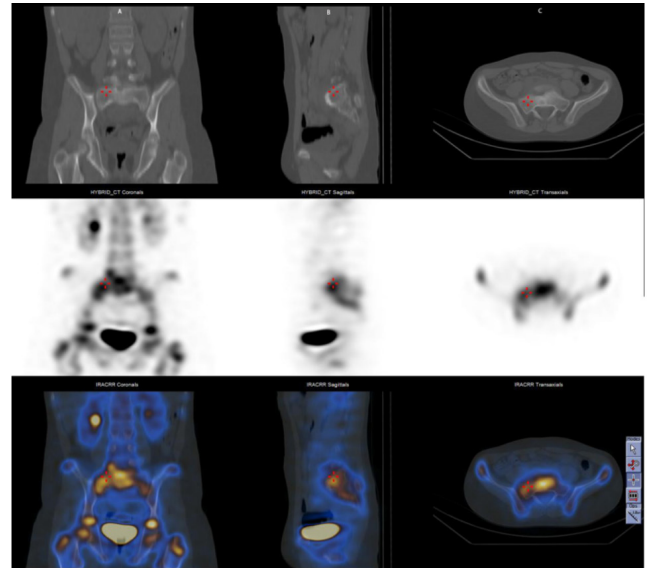


Şekil 4. Anterior pelvis statik kemik sintigrafisi. Sağ superior ramus pubis medialinde ve sağ trokanter majör epifiz hattında simetriğine oranla artmış aktivite tutulumları tespit edilmiştir. Her iki ayak yan statik kemik sintigrafisi. Sol kalkaneus epifiz hattı simetriğine oranla artmış aktivite akümülyasyonu göstermiştir

Mandelstam ve ark. (10) yaptığı bir çalışmada çocuk istismarı için yapılan görüntülemelerde saptanan 124 kırık yerinin 77'sinin direkt grafiler ile, 64'ünün de kemik sintigrafisi ile tanımlandığı gösterilmiştir. Kosta kırıkları haricindeki kırıkların %44'ü sadece direkt grafilerle, %25'i ise sadece kemik sintigrafisi ile ortaya konulduğu tespit



Şekil 5. On iki yaşında erkek hastada Brucella enfeksiyonu sonrası sağ lumbosakral bölgede apse ile uyumlu artmış aktivite tutulumu



Şekil 6. Aynı hastanın sağ lumbosakral bölgeye yapılan SPECT/BT çalışması

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

edilmiş. Yine bu çalışmada klasik metafizeal lezyonlar direkt grafilerde 20 olguda tanımlanabilmiştir.

İki yaş altındaki çocuklarda travmanın değerlendirilmesinde ilk tercih olarak iskelet sistemine ait direkt radyografilerin alınması önerilir. Ancak kosta fraktürlerinin erken tanımlanmasında yetersiz kalan direkt grafilerin kemik sintigrafileri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. F-18 NaF PET görüntüleme kosta kırıklarında ve özellikle posterior kostavertebral kırıkların tanımlanmasında direkt grafilere göre %92'ye karşın %68 oranında daha iyi bir saptama yüzdesi yakalar (5). Kosta fraktürleri ve klasik metafizer lezyonlar radyasyon maruziyetini azaltmak için değerlendirilen manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile %40 gibi düşük bir duyarlılık ile saptanabildiğinden çocuk istismarında kullanılması önerilmez.

Rotasyonel zorlanma fraktürü olarak bilinen "yürüme başlangıcındaki çocuk fraktürü" tipik olarak 9 ay-3 yaş arası çocuklarda görülür. En sık tibiada rastlanır. Kemik sintigrafisi bu tip fraktürlerin ortaya çıkartılmasında oldukça hassas bir yöntemdir. Özellikle tibia haricinde metatarsal ve tarsal kemiklerin fraktüründe direkt grafiler ile yeterli sonuç alınamaz.

Spor ile ilişkili yaralanmalar ve stres fraktürleri hareketli dönemin artarak devam ettiği okul çağında daha sık görülmeye başlar. Bu dönemde vücut yükünün bindiği alt ekstremiteler ve özellikle diz altı bölgedeki kemik yapıların stres fraktürü klinik olarak akla geldiği durumlarda kemik sintigrafisi ve MR görüntüleme ile fraktür alanının tespiti hassas bir şekilde yapılabilir (Şekil 7,8).

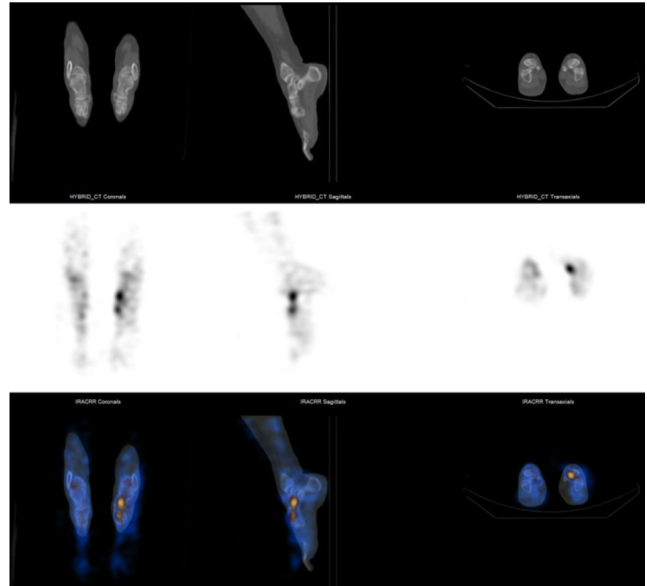
Tibial kemik stres fraktürlerinin sık görüldüğü bir bölgedir. Koşucularda görülen ve antrenman sıklığı veya şiddetinin artırıldığı durumlarda, kemik korteks boyunca gelişen zorlanmadan kaynaklanan "shin splints" diye adlandırılan tibial yaralanmaların tedavisi dinlenme ve lokal rahatlatıcı tedaviler iken, tibia ve fibulada gelişen stres fraktürlerinin atel uygulamasına ihtiyaç duyması sebebiyle birbirinden ayrımı önemlidir. Stres fraktürleri oval şekilli, daha lokalize ve intens bir tutulum olarak gözlenir. Tibial zorlanma yaralanmaları "shin splints" te ise lineer vertikal hafif kortikal aktivite artışı görülür (11).

Tekrarlayıcı hareketlerin kronik zedelenmeye yol açtığı spor dallarında özellikle sırt-vertebral ağrılarının araştırılmasında kemik sintigrafisi ve F18- NaF PET/ BT görüntüleme ile vertebral stres fraktürlerinin erken tanımlanması ve tedavisi için lezyondan sorumlu repetitif hareketten uzaklaşması önemli olmaktadır.

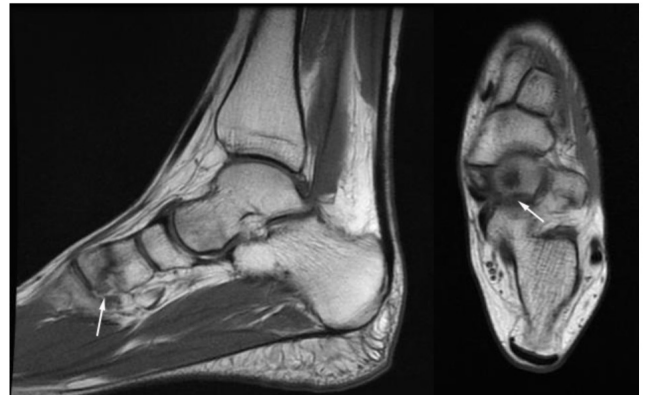
Kemik Tümörleri

Osteoid Osteoma

Çocukluk yaş grubunda görülen en sık benign tümörlerdendir. Tipik olarak gece artan ve anti-enflamatuvarlar ile azalan bölgesel ağrı olarak kendini belli eder. Genellikle 1,5 cm'den küçük santral radyolüsen bir alan içeren nidusla birlikte radyografik görüntü veren lezyonlarda kemik sintigrafisinde fokal atmış aktivite tutulumu saptanır. Özellikle vertebraların posterior elemanlarında görülen lezyonlarda SPECT/BT kullanımı



Şekil 7. On yedi yaşında kız hastada sol ayak naviküler kemik talar kemik boynunda stres fraktürü ile uyumlu görünüm



Şekil 8. Aynı hastanın sol ayak MR görüntüleme. Talar kemik boynu ve intermediate kuneiform kemikte meduller ödem. Kemik sintigrafisinde kuneiform kemik projeksiyonu normal olarak değerlendirilmiştir

MR: Manyetik rezonans

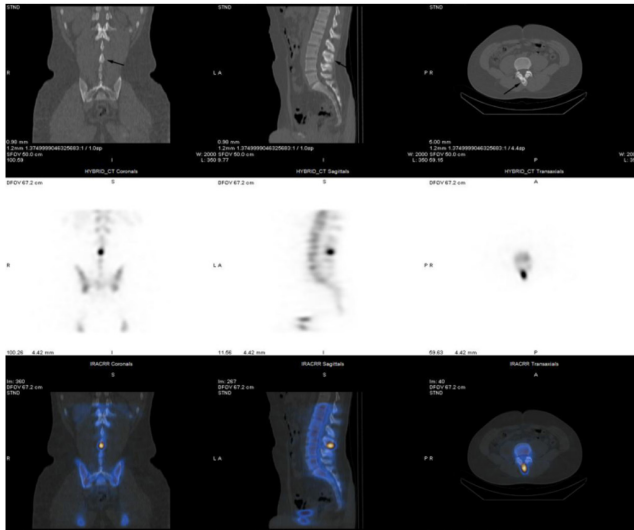
ile lezyonların daha net tanımlanması mümkün olur (Şekil 9,10). Tedavide ağrının tümüyle ortadan kaldırılması için lezyon nidusunun cerrahi olarak çıkarılması veya radyofrekans ablasyonu gereklidir. Kemik sintigrafisinde lezyonun fokal belirgin aktivite tutulumunun olması sebebiyle peri-operatif radyonüklid prob detektörlerle lezyon lokalizasyonu yapılabilmesine olanak sağlar (12).

Langerhans Hücreli Histiositozis

İskelet sisteminin en sık etkilendiği 1-3 yaş grubu çocuklarda sık görülen benign kemik



Şekil 9. On altı yaşında erkek hasta. L3 vertebra spinöz prosesinde osteoid osteoma



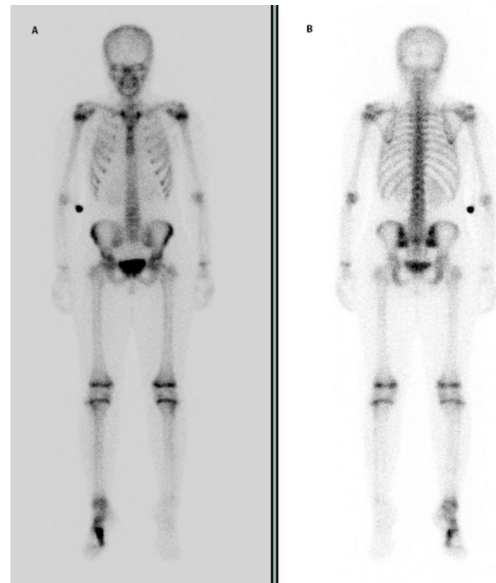
Şekil 10. Aynı hastanın SPECT/BT görüntüsü. L3 vertebrada tipik fokal artmış aktivite tutulumu görülmektedir

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

hastalıklarındadır. Kemik lezyonları tek veya çoklu olarak görülebilir. Çocukta en sık kalvaryum, kostalar, femur, vertebralar ve humerusta görülür. Ancak tüm aksiyel ve periferik iskelette tutulum bazen de yumuşak doku komponentleri ile birlikte görülebilir. Kemik lezyonları erişkin multipl myelom hastalarında görülen lezyonlara benzer nitelikte zımbayla delinmiş gibi düzgün sınırlı litik lezyonlar olarak görülür ve hastalığın aktivitesi ile ilişkili olarak kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu gösterir. SPECT/BT görüntüleme ile lezyonların karışık anatomik alanlardan sınırlandırılması mümkün olur (Şekil 11,12). Kemik sintigrafisi ile lezyonların tedavi cevabı da takip edilebilmekteyken, son yıllarda tetkikin SPECT/BT ile yapılması ve PET/BT'nin de görüntüleme algoritmasına eklenmesi ile daha fazla lezyon tanımlanması ve daha etkin tedavi cevabı takibinin mümkün olacağı gösterilmiştir (13,14). PET/BT'nin MR görüntülemeye kıyasla %47'ye karşılık, %76 oranında daha özgül saptama oranına sahip olduğu bulunmuştur. MR görüntüleme beyin tutulumu ve biyopsi planlamada tercih edilmektedir (15).

Osteosarkoma

Çocukluk çağında en sık görülen malign kemik tümördür. Daha çok ekstremitelerde uzun kemiklerin metafizeal bölgelerinde görülür. MR görüntüleme ile çevre yumuşak doku komponenti ile olan ilişkisi ayrıntılı bir biçimde görüntülenir.



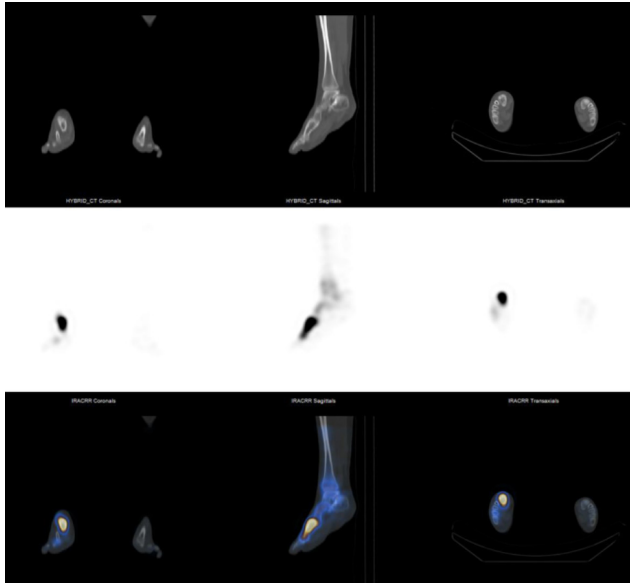
Şekil 11. On dört yaşında kız hastada sağ ayak 1 metatarsal kemikte langerhans hücreli histiositozis tutulumu

İskelet sisteminde gizli metastazların saptanmasında kemik sintigrafisi basit ve etkili bir yöntemdir. Ayrıca evreleme aşamasında aynı kemikteki atlayıcı lezyonların doğru tanımlanmasına da yardımcı olur (16,17). Osteosarkom lezyonları hem primer kitle hem de metastazları ile kemik sintigrafisinde yoğun osteoblastik aktivite gösterirler (Şekil 13,14).

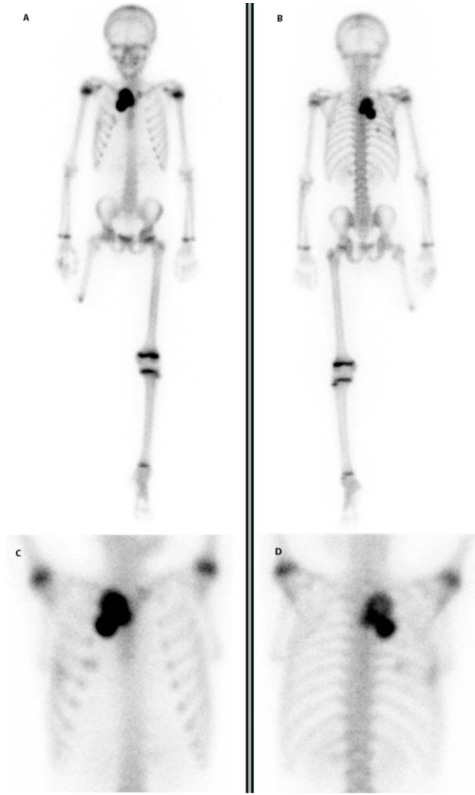
Kemik sintigrafisi günümüzde PET/BT tetkiki ile birlikte yapılarak osteosarkom hastalarının kemoterapi cevabının belirlenmesi ve tedavi sonrası operasyon alanının sınırlanması amacıyla yapılır. Kemik lezyonlarına eşlik eden yumuşak doku hastalığına ait metabolik aktivite tutulumu ile aktif hastalık genişliği belirlenir.

Ewing Sarkom

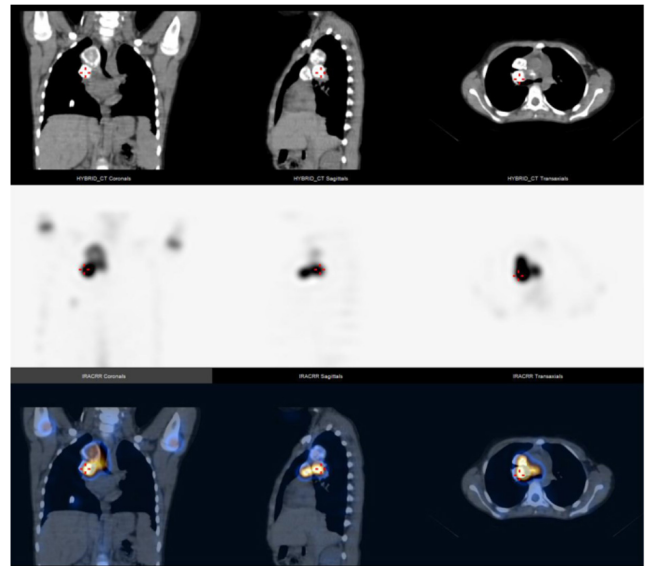
Osteosarkomdan sonra adölesan ve genç erişkinleri etkileyen diğer bir kemik ve yumuşak doku hastalığı Ewing sarkomdur. Aksiyel iskelet, pelvis ve femur en sık tutulum yerleridir. Son yıllarda Ewing sarkom tanı ve takibinde F-18 FDG PET/BT görüntüleme kemik sintigrafisinin yerini almış gözükmemektedir. Zira yumuşak doku komponentleri ile birlikte tedavi cevabının daha iyi bir rezolüsyonla yapılabiliyor olması kemik sintigrafisini ikinci plana itmiştir (18). Sadece sklerotik kemik metastazları varlığında PET/BT’de saptanmayan kemik metastazlarının görüntülenmesi kemik sintigrafisi ile mümkün olabilmektedir. Bunun haricinde özellikle



Şekil 12. Aynı hastanın SPECT/BT görüntüsü. Artmış aktivite tutulumunun anatomik lokalizasyonu daha net yapılabilmektedir SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 13. On üç yaş erkek hastada torakstaki osteosarkom kitlesinin Tc-99m MDP tutulumu
MDP: Metilen difosfonat

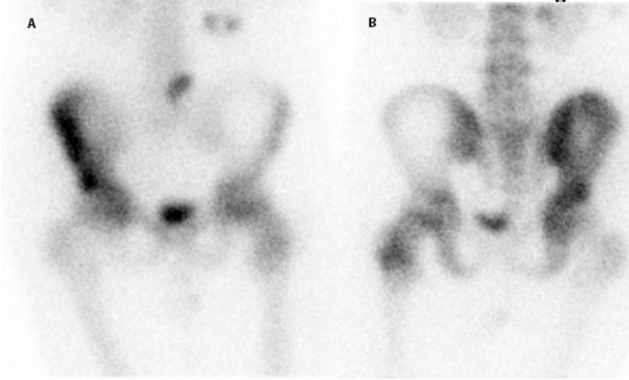


Şekil 14. Aynı hastanın SPECT/BT görüntüsü. Sağ paramediastinal alandaki kitleye ait tutulum
SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

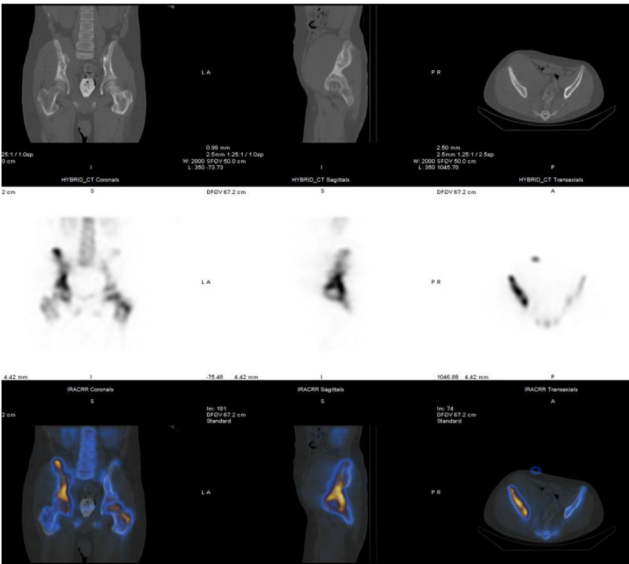
akciğer metastazlarının tespitinin de evreleme, hasta takibinde ve tedavi algoritmasının belirlenmesinde önemli olduğu çocukluk sarkom hastalarında PET/BT öncelikle tercih edilen modalite olmaktadır (17,18,19). Ancak kemik sintigrafisinde Ewing sarkom tümörlerinin primer lezyona ait tutulumunun olması durumunda kemik tutulumunun tedavi cevabı kemik sintigrafisi ile yapılabilmektedir (Şekil 15,16,17).

Kondrosarkom

İlerleyen yaşla birlikte insidansı artan kondrosarkom, kemik kartilajından köken alır. Genellikle düşük grade'li olup, cerrahi rezeksiyona imkan verir. Ancak %10 kadarı yüksek grade'li dediferansiye formunda görülür

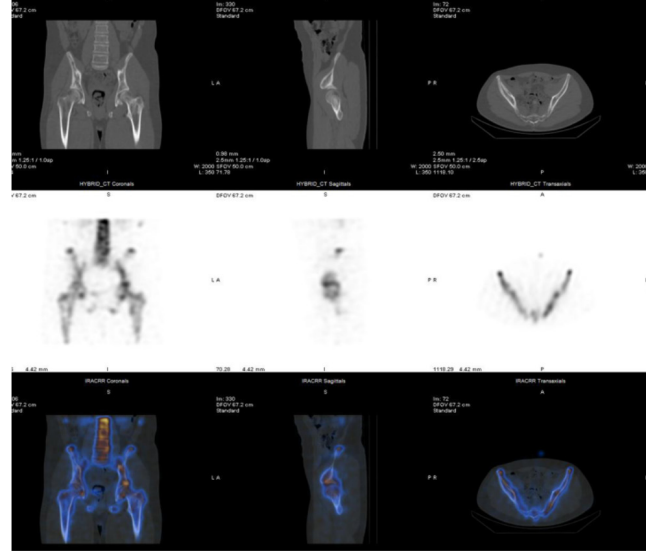


Şekil 15. On beş yaş erkek hastada sağ hemipelviste Ewing sarkom



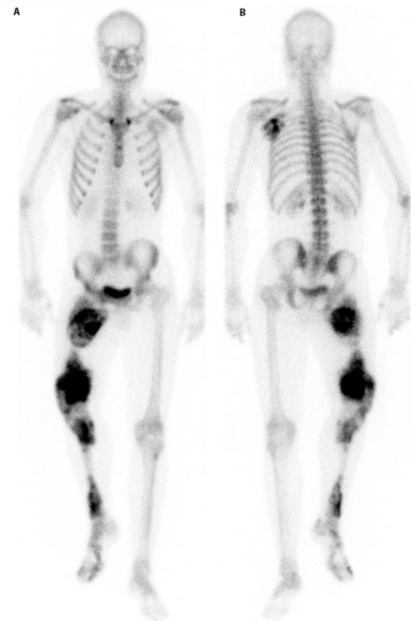
Şekil 16. Aynı hastanın tedavi öncesi SPECT/BT görüntüsü
SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

ve 12-18 ay içerisinde iskelet ve akciğer metastazları geliştirerek kötü prognoza sahip olur (20). Tüm vücut kemik sintigrafisi hastalığın iskelet sisteminde yaygınlığını belirlemede değerlidir (Şekil 18). Diğer pediyatrik sarkom gruplarında olduğu gibi hem akciğer metastazlarının tespitinde hem de yumuşak doku



Şekil 17. Aynı hastanın tedavi sonrası SPECT/BT görüntüsü. Pelvik kitle tedaviye cevap vermiştir

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 18. On altı yaş erkek hastada sağ alt ekstremitede dediferansiye yüksek grade'li kondrosarkom

komponentlerinin sınırlandırılması açısından yaygın kullanımı artan PET/BT ile evreleme gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır (21).

Non-Ossifiye Fibrom

Çocuklarda sıklıkla alt ekstremitelerde görülen non-ossifiye fibrom uzun kemiklerin metafizlerinde yerleşen benign natürlü bir kemik tümörüdür. Nadiren çoklu odakta olup, bu sebeple osteosarkom lezyonları veya metastatik süreçlerle karışabilmektedir (22). Kemik sintigrafisinde kanlanma fazından itibaren artmış aktivite tutulum odakları olarak görülür (Şekil 19,20,21,22). Genellikle BT görünümü patognomonik olmakla birlikte çoklu lezyonlarda maligniteden ayırt etmek her zaman mümkün olmaz ve biyopsi ile tanı koymak gerekebilir.

Fibröz Displazi

Adölesan ve genç erişkinleri etkileyen benign kemik tümörlerindedir. Etkilenen kemiğin medüller mesafesinin fibroosöz doku ile yer değişmesinin sonucu oluşan konjenital bir malformasyondur. Lezyonlar tekli (monostotik) (Şekil 23,24) veya çoklu lokalizasyonda (poliostotik) fibröz displazi natüründe görülebilir. Poliostotik formun yarıya yakını vücudun gövde kesiminde sütlü kahve (cafe-au-lait) lekeleri ve hiperfonksiyone endokrinopati ile birlikte görülen McCune Albright sendromu olarak görülebilir. Özellikle çocuk endokrinoloji kliniğine başvuran erken puberte tanımlı adölesanların araştırılmasında kemik sintigrafisinin rutin tarama değeri vardır. Tüm vücut kemik sintigrafisi ve lokal lezyon bölgesine yapılan SPECT/BT inceleme ile lezyonların sayısı ve X-ışını karakteristikleri belirlenir. Çoklu lezyonların varlığı ilgili yaş grubunda diğer malignitelerin metastazlarını da düşündürülebilir (23,24,25).

Metastatik Kemik Hastalığı

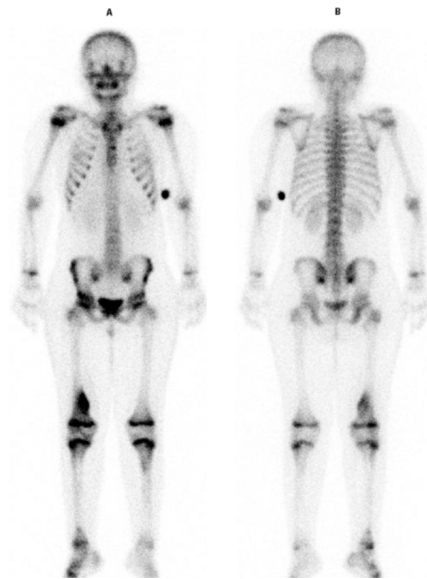
Tüm vücut kemik sintigrafisinin bilinen primer kemik tümörlerinin metastazlarını taramada kullanımı erişkin yaş grubuna benzemekle birlikte özellikle çocukluk çağında görülen tümörlerde halen PET/BT ile birlikte değerlendirilmesi devam etmektedir. Özellikle nöroblastom hastalarının kemik metastazlarını tam olarak lokalize etmek amacıyla, lezyonların farklı natürde metastatik süreçlere yol açması sebebiyle I-123 MIBG, F-18 FDG PET/BT ile birlikte değerlendirilmesi evreleme aşamasında gerçekçi bir skorlamayı sağlamaktadır (26,27,28). I-123 MIBG görüntüleme nöroblastom taramasında spesifik bir tutulum göstermekle birlikte özellikle MIBG negatif hastalar için PET/BT ve kemik sintigrafisi hastalık yaygınlığını belirlemede katkı sağlamaktadır (Şekil 25).

Yumuşak Dokuda Difosfonat Birikimi

Osteosarkomun primer ve metastatik lezyonlarının difosfonat birikim yapabildiği yukarıda bahsedilmiştir. Buna benzer durumda tıpkı erişkin hastalarda olduğu gibi ortopedik operasyonlar sonrasında veya uzun süreli immobilizasyonlarda yumuşak doku içerisinde gelişen kalsifikasyon alanları heterotopik ossifikasyon merkezleri olarak kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu



Şekil 19. On bir yaş erkek hastada çoklu non-ossifiye fibrom. Kan havuzunda artmış tutulum



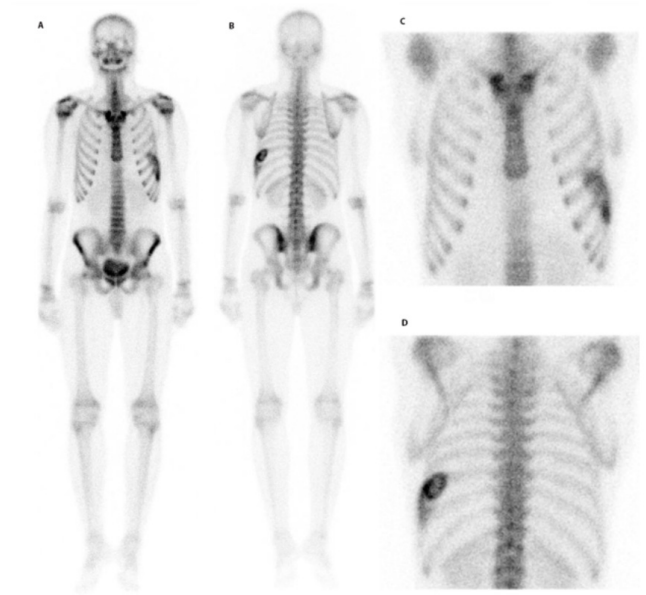
Şekil 20. Aynı hastanın tüm vücut kemik sintigrafisi bulguları. Sağ femur distali, sol tibia proksimal medial, sağ tibia distali, sağ ayak tarsal kemikleri



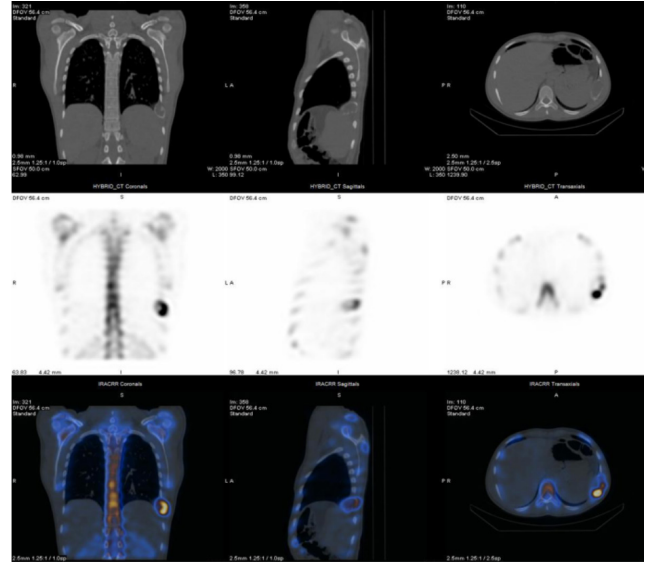
Şekil 21. Aynı hastanın X-ışını görüntüsü. Sağ femur distali medialinde ve sol tibia proksimali medialinde korteks düzensizliğine yol açan fibromatöz gelişime ait heterojen sklerotik görünüm



Şekil 22. Aynı hastanın BT görüntüsü. Sağ femur distalindeki lezyon kesitsel görüntülemeye ayırt edilebilmektedir
BT: Bilgisayarlı tomografi



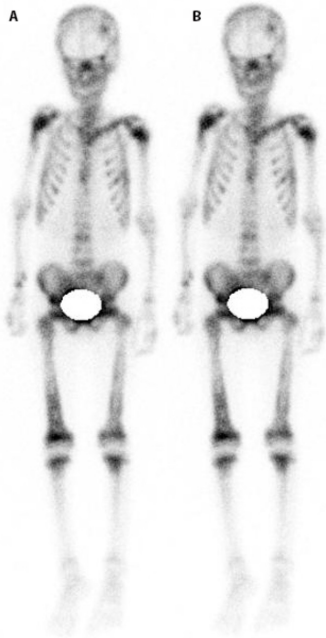
Şekil 23. On yedi yaşında erkek hastada sol 9. kostada monostotik fibröz displazi



Şekil 24. Aynı hastanın SPECT/BT görüntüsü

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi

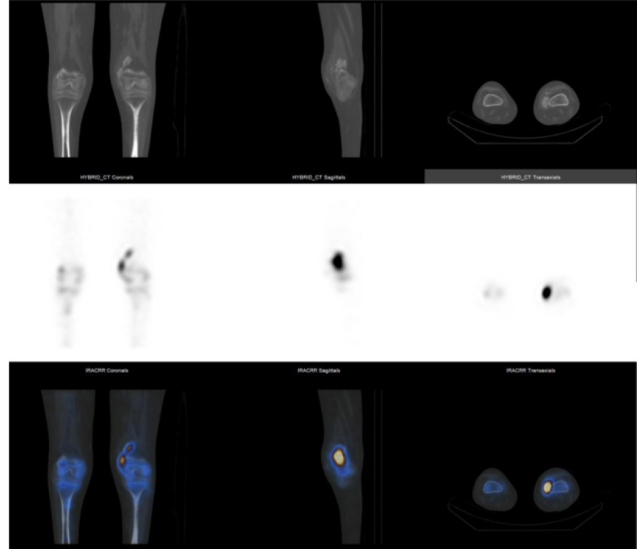
gösterebilmektedir. Bu alanların üç fazlı kemik sintigrafisi ile değerlendirilmesi sonrası kanlanma fazında tutulumun gözükmesi hastalığın aktif olduğu ve cerrahi rezeksiyonun ertelenmesi gerektiği bilgisini klinisyene vermesi açısından anlamlıdır. Zira aktif dönemde yapılan girişimsel işlem lezyonların nüks etmesine yol açacaktır (29,30) (Şekil 26,27).



Şekil 25. Altı yaşında nöroblastoma tanılı erkek hastada kemiklerde çoklu metastatik lezyonlar

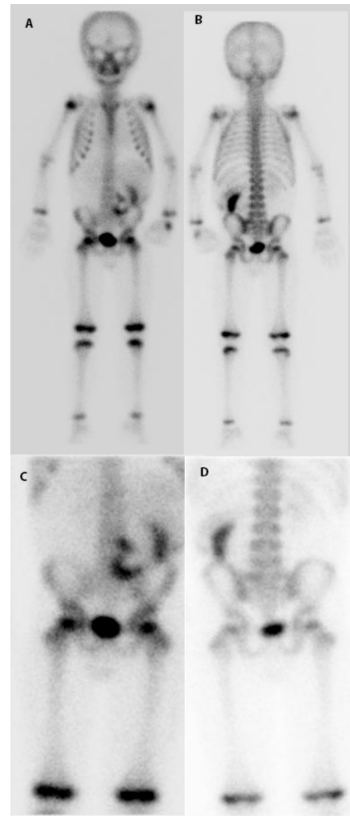


Şekil 26. On iki yaşında paraplejik erkek hastada sol diz eklemi medialinde heterotopik ossifikasyon



Şekil 27. Aynı hastanın SPECT/BT görüntüsü

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, BT: Bilgisayarlı tomografi



Şekil 28. Üç yaşında sol renal cell karsinom tanılı erkek hastada kitleye ait yumuşak dokuda Tc-99m MDP tutulumu
MDP: Metilen difosfonat

Renal hücreli karsinom gibi bazı organ tümörlerinde de lezyon içi kalsifikasyona sekonder kemik sintigrafisinde yumuşak doku tutulumları görülebilmektedir (Şekil 28).

Sonuç

Kemik sintigrafisinin pediatrik yaş grupta kullanımı erişkin grup kadar yaygın olmasa da halen bazı kritik hastalıkların tanı ve takibinde önemli klinik katkılar sağlamaktadır. Yakın gelecekte yerini F-18 NaF PET/BT'ye bırakacak gibi gözükken bu modalite uygun radyolojik ve hibrit Nükleer Tıp tetkikleri ile korele değerlendirildiğinde birçok pediatrik klinik problemi çözüyor gözükmektedir.

Kaynaklar

- Schmit P, Glorion C. Osteomyelitis in infants and children. *European Radiology Supplements* 2004;14:1-1.
- Alshammari A, Ashkanani R, Elgazzar A, Usmani S. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children: A Multidisciplinary Approach is needed to establish a Diagnosis. *World J Nucl Med* 2013;12:120.
- Acikgoz G, Averill LW. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: typical patterns of bone involvement in whole-body bone scintigraphy. *Nuclear Medicine Communications* 2014;35:797-807.
- Açoğlu EA, Akçaboy M, Yıldız YT, et al. Kronik rekürren multifokal osteomyelit: olgu sunumu. 2019.
- Drubach LA, Sapp MarkV, Laffin S, Kleinman PK. Fluorine-18 NaF PET imaging of child abuse. *Pediatr Radiol* 2008;38:776-779.
- Drubach LA, Connolly SA, Palmer EL. Skeletal Scintigraphy With 18F-NaF PET for the Evaluation of Bone Pain in Children. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:713-719.
- Usmani S, Van den Wyngaert T, Ahmed N, et al. Technical feasibility, radiation dosimetry and clinical use of 18F-sodium fluoride (NaF) in evaluation of metastatic bone disease in pediatric population. *Ann Nucl Med* 2018;32:594-601.
- Blangis F, Taylor M, Adamsbaum C, et al. Add-on bone scintigraphy after negative radiological skeletal survey for the diagnosis of skeletal injury in children suspected of physical abuse: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2021;106:361-366.
- Kleinman PK, Marks SC. A regional approach to classic metaphyseal lesions in abused infants: the distal tibia. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1207-1212.
- Mandelstam SA, Cook D, Fitzgerald M, Ditchfield MR. Complementary use of radiological skeletal survey and bone scintigraphy in detection of bony injuries in suspected child abuse. *Arch Dis Child* 2003;88:387-390; discussion 387-390.
- Zwas ST, Elkanovitch R, Frank G. Interpretation and classification of bone scintigraphic findings in stress fractures. *J Nucl Med* 1987;28:452-457.
- Villani MF, Falappa P, Pizzoferro M, et al. Role of three-phase bone scintigraphy in paediatric osteoid osteoma eligible for radiofrequency ablation. *Nucl Med Commun* 2013;34:638-644.
- Ferrell J, Sharp S, Kumar A, Jordan M, Picarsic J, Nelson A. Discrepancies between F-18-FDG PET/CT findings and conventional imaging in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68.
- Kesim S, Turoğlu HT, Inanır S, Özgüven S, Erdil TY. The Role of a Bone SPECT/CT Scan in the Follow-up of a Solitary Bone Lesion in a Patient with Langerhans' Cell Histiocytosis. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2021;30:187-189.
- Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, Coppentrath E, Bartenstein P, Pfluger T. The diagnostic value of 18F-FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:356-363.
- Drubach LA. Nuclear Medicine Techniques in Pediatric Bone Imaging. *Semin Nucl Med* 2017;47:190-203.
- Costelloe CM, Chuang HH, Daw NC. PET/CT of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. *Semin Roentgenol* 2017;52:255-268.
- Hack RI, Becker AS, Bode-Lesniewska B, et al. When SUV Matters: FDG PET/CT at Baseline Correlates with Survival in Soft Tissue and Ewing Sarcoma. *Life (Basel)* 2021;11:869.
- Albano D, Dondi F, Schumacher RF, et al. Clinical and Prognostic Role of 18F-FDG PET/CT in Pediatric Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42:e79-e86.
- Whelan JS, Davis LE. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Chordoma. *J Clin Oncol* 2018;36:188-193.
- Drubach LA, Johnston PR, Newton AW, Perez-Rossello JM, Grant FD, Kleinman PK. Skeletal Trauma in Child Abuse: Detection with ¹⁸F-NaF PET. *Radiology* 2010;255:173-181.
- Sharma P, Singh H, Bal C, Kumar R. Non-ossifying fibroma mimicking distant metastasis of osteosarcoma on (99m)Tc-methylene diphosphonate bone scintigraphy: Diagnosis with single photon emission tomography/computed tomography. *Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India.* 2014;29.
- Hung W-L, Chan H-Y, Kuo N-C, Chan H-P. Monostotic Fibrous Dysplasia Mimicking Metastasis in the Femoral Neck on Bone Scintigraphy and 18F-FDG PET/CT. *Diagnostics (Basel)* 2020;10:E682.
- Lapietra G, Moleti ML, Giona F, et al. Polyostotic Fibrous Dysplasia Mimicking Bone Involvement in Hodgkin Lymphoma: A Pediatric Case and Literature Review. *Acta Haematol* 2021;144:212-217.
- Lee T-H, Chu L-S, Chang C-Y, Huang W-S. Different Pattern of Bone Scintigraphy in Mandibular Osteosarcoma Arising From Fibrous Dysplasia in a Patient With McCune-Albright Syndrome. *Clin Nucl Med* 2021;46:e11-e12.
- Choi YJ, Hwang HS, Kim HJ, et al. 18F-FDG PET as a single imaging modality in pediatric neuroblastoma: comparison with abdomen CT and bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2014;28:304-313.

27. Podrasky A, Stark D, Hattner R, Gooding C, Moss A. Radionuclide bone scanning in neuroblastoma: skeletal metastases and primary tumor localization of ^{99m}Tc-MDP. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:469-472.
28. Tripathi M, Arora S, Dhull V, Mukherjee A, Tulsyan S, Behera A. Metastatic superscan on ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scintigraphy in pediatric neuroblastoma. *Indian J Nucl Med* 2015;30:286.
29. Miller SF. Imaging features of juxtacortical chondroma in children. *Pediatr Radiol* 2014;44:56-63.
30. Young CL, Sim FH, Unni KK, McLeod RA. Chondrosarcoma of bone in children. *Cancer* 1990;66:1641-1648.



Primer Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri: Güncel Algoritmelerde Nükleer Tıp

Primary Bone and Soft Tissue Tumors: Nuclear Medicine in Current Algorithms

Ahmet Yanarates¹, Özgür Ömür²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Kas-iskelet sistemi (KİS) tümörlerini değerlendirmenin temel amacı tanı ve evreleme olup bu tümörlere multidisipliner yaklaşım gerekir. Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografinin (PET/BT) ve kemik sintigrafisinin, manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve BT'de insidental olarak saptanan kemik lezyonlarının ve primer kemik tümörlerinin ilk değerlendirmesindeki rolleri sınırlıdır. Klinik veya radyografik bulguların şüpheli olarak değerlendirildiği veya ek anatomik verilerin gerekli olduğu durumlarda; BT, MR ve Nükleer Tıp tetkikleri gibi ileri görüntüleme modaliteleri, primer KİS tümörlerinin tanı ve tedavisinde tamamlayıcı rol oynar. Nükleer Tıp tetkiklerinin, radyografiye veya MR'a göre avantajı tüm vücudu tarayabilme kapasitesi olup standart evreleme, yeniden evreleme ve terapötik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ayrıca, yumuşak doku sarkomu evrelemesinde ve kemik iliğinin değerlendirilmesinde PET/MR'ın güçlü potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik tümörleri, PET/BT, kemik sintigrafisi

Abstract

The main purpose of evaluating musculoskeletal system (MSS) tumors is diagnosis and staging, and these tumors require a multidisciplinary approach. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and bone scintigraphy in the initial evaluation of incidentally detected bone lesions on magnetic resonance (MR) imaging and CT and primary bone tumors is limited. In cases where clinical or radiographic findings are considered suspicious or additional anatomical data are required; Advanced imaging modalities such as CT, MR and nuclear medicine examinations play a complementary role in the diagnosis and treatment of primary MSS tumors. The advantage of nuclear medicine examinations over radiography or MRI is the capacity to scan the whole body; it can be used for standard staging, restaging, and evaluation of therapeutic response. In addition, PET/MR appears to have strong potential in soft tissue sarcoma staging and bone marrow evaluation.

Keywords: Bone tumors, PET/CT, bone scintigraphy

Giriş

Benign kemik lezyonlarına genellikle histopatolojik analiz yapılmadığından, primer kemik tümörlerinin ve tümör benzeri lezyonların insidansı tam olarak bilinmemektedir. Yumuşak doku sarkomları (YDS) tüm kanserlerin %1'inden azını oluştururken, kemik

sarkomları %0,2'sinden azını oluşturur (1). Kemik tümörlerinin çoğu yaşamın en üretken bölümü olan ilk ve dördüncü dekatları arasında saptanır. Kas-iskelet sistemi (KİS) tümörlerini değerlendirmenin temel amacı tanı ve evreleme olup bu tümörlere multidisipliner yaklaşım gerekir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Özgür Ömür, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 532 424 71 34 E-posta: ozomur@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1700-0691

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Şüpheli bir kemik veya yumuşak doku kitlesinin ilk değerlendirmesi, Amerikan Radyoloji Koleji (*American College of Radiology - ACR*) tarafından da vurgulanan radyografik değerlendirme ile başlar (2). Direkt grafiler, lezyonun kontur yapısını, internal özelliklerini, periost reaksiyonunu ve komşu yumuşak dokular ile ilişkisini göstermede önemli yere sahiptir. Radyografi, bir lezyonu agresif veya agresif olmayan olarak tanımlamaya ve daha ileri tetkiklere yönlendirmeye rehberlik eder. Görüntülemenin spesifik olmadığı durumlarda önemli bilgiler sağlayan klinik öykü, doğru tanı koymada temel faktörlerden birisidir. Spesifik lezyonların belirli yaş gruplarında ve kendilerine özgü lokalizasyonlarda ortaya çıkma eğiliminde olması nedeniyle yaş ve lezyon lokalizasyonu da önemli hususlardır.

Klinik veya radyografik bulguların şüpheli olarak değerlendirildiği veya ek anatomik verilerin gerekli olduğu durumlarda; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve Nükleer Tıp gibi ileri görüntüleme modaliteleri, primer KİS tümörlerinin tanı ve tedavisinde tamamlayıcı rol oynar.

Bu derlemede, KİS tümörlerini değerlendirmede kullanılan güncel algoritmelerde ve klinik uygulamalarda Nükleer Tıpın yeri tartışılacaktır.

Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisinde kullanılan en yaygın iki radyofarmasötik ajan, Teknesyum-99m (Tc-99m) metilen difosfonat (Tc-99m MDP) ve Tc-99m hidroksi metilen difosfonattır. Her iki ajan da kemik dokusunun hidroksiapatit yapısına fizikokimyasal olarak bağlanır. Bu nedenle kemik oluşumu gösteren patolojilerde ve immatur kemiğin büyüme bölgelerinde daha fazla tutulum izlenir. Kemik sintigrafisinin, radyografiye veya MR'a göre avantajı, tüm iskelet sistemini tarayabilme kapasitesidir. Fibröz displazi, Paget hastalığı, histiyositoz, enkondrom veya osteokondromlu hastalardaki polioyotik hastalığı taramada ve primer malignitesi olan hastalarda metastaz araştırmada tüm vücut görüntüleme önemlidir. Klinik gerekliliğe göre tek ya da çok fazlı olarak uygulanır. Üç fazlı kemik sintigrafisinde ilk aşama (first pass) ilgili bölgeye kan akışının derecesini, ikinci aşama (blood pool) yumuşak doku ve komşu kemikteki hiperemi derecesini gösterir. Geç faz (kemik fazı), meydana gelen kemik oluşumu hakkında bilgi verir.

Bölgesel planar görüntüler tüm vücut görüntülerinden daha yüksek çözünürlük sağlar. Sınırlı alanlardan (bilek vs.) daha hassas görüntüler elde etmek için pinhole

kolimatörler kullanılabilir. Daha iyi görüntü kontrastı sağlayan tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme lezyonu lokalize etmek için kullanılır. SPECT veya SPECT/BT kullanılarak kemik taramasının özgüllüğü artırılabilir (3). Lezyonların morfolojik karakterizasyonunda SPECT/BT'nin katkısı büyüktür.

F-18 FDG PET/BT

Glukoz analogu olan florodeoksiglikoz (FDG) tutulumu tümöre özgü değildir. Dev hücreli tümör, osteoblastom veya fibröz displazi gibi artmış FDG tutulumuna neden olabilen çeşitli benign tümörler vardır. Bunun yanında kondrosarkom gibi düşük dereceli malign tümörlerde FDG tutulumu düşük ya da hiç olmayabilir. FDG pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) kemik iliğine sınırlı metastazı tespit etme yeteneğine ek olarak, litik tip kortikal metastazların tespiti için oldukça hassasken, kemik sintigrafisi bu tip kortikal lezyonların tespiti için nispeten duyarsız kalmaktadır.

F-18 NaF PET/BT

F-18 sodyum-florid (F-18 NaF) PET, metastatik kemik hastalığını tespit etmek için kullanılan yöntemler arasındadır. NaF kemik matriksinde bulunan hidroksil iyonunun bir analogudur. MDP'ye benzer dağılım göstermekle birlikte, daha iyi görüntü çözünürlüğüne ve daha hızlı çekim süresi avantajına sahiptir. Ancak NaF'nin tümöre özgü olmadığı ve bu nedenle sadece malign değil, herhangi bir kemik lezyonunun tespiti için hassas bir modalite olduğu akıld tutulmalıdır. Bu uygulamanın çözünürlüğü, farmakokinetiği ve total işlem süresi, Tc-99m bazlı kemik ajanlarından çok daha iyi olmakla birlikte, tetkikin maliyeti ve hastanın radyasyon maruziyeti daha fazladır.

PET/MR

MR, tümörün lokal yayılımını göstermek için en doğru teknik olarak kabul edilir. MR, tümörün kemik iliği, çevre yumuşak dokular ve nörovasküler yapılarla olan ilişkisini BT'den daha iyi tanımlar. MR kemik sarkomlarının ve YDS'nin T-evresini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilir. PET/MR, PET'in hassas moleküler görüntüleme kapasitesi ile MR'ın üstün yumuşak doku kontrastını birleştirerek ilgili hasta grubu için mükemmel bir seçenek sunar.

Benign ve İntermediate Kemik Tümörleri

Primer kemik tümörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından benign, intermediate veya malign olarak sınıflandırılır. Intermediate tümörler, dev hücreli tümör, osteoblastom ve desmoplastik fibroma gibi lezyonları içerir.

Kemik lezyonları genellikle kendilerine özgü konumlarda oluşma eğilimindedir. Bir kemik lezyonunun yerinin iki bileşeni vardır: Anatomik konum (hangi kemik) ve kemik içindeki longitudinal konum (epifiz, metafiz, metadiyafiz veya diyafiz). Hasta yaşı ve lezyon lokalizasyonu kemik tümörlerini değerlendirirken dikkat edilmesi gereken iki önemli kriterdir.

Radyografiler, primer kemik tümörlerinin taranması ve karakterizasyonu için ilk değerlendirmede en uygun görüntüleme yöntemidir. Genellikle matriks mineralizasyonu daha iyi değerlendiren BT ve yumuşak dokuları daha iyi değerlendiren MR tamamlayıcı bilgiler sağlar. Kemik tümörlerinin kesin tanısı ise histopatolojik değerlendirme gerektirir.

Radyografilerin negatif olduğu veya radyografik bulguların semptomları yeterince açıklayamadığı durumlarda, özgeçmiş ve klinik şüpheye göre BT veya MR gibi ileri görüntüleme yapılması düşünülmelidir. FDG PET/BT'nin ve kemik sintigrafisinin, MR ve BT'de insidental olarak saptanan kemik lezyonlarını değerlendirmedeki rolü sınırlıdır.

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (*European Society for Medical Oncology - ESMO*), radyografilerde malignite tanısı kesin olarak dışlanamadığında MR önermektedir (4). ACR, primer kemik tümörlerinin ilk değerlendirmesinde FDG PET/BT'nin veya radyonüklid kemik taramasının rutin olarak kullanılmayacağını, bununla birlikte FDG PET'in ve SPECT/BT'nin radyografilerde tanımlanan belirsiz (indeterminate) kemik tümörlerini değerlendirmede yararlı olduğunu belirtmiştir. Radyografi, BT, MR, kemik sintigrafisi ve FDG PET/BT'nin tanısal doğruluğunu patoloji raporlarıyla karşılaştıran retrospektif çalışmada, MR ve FDG PET/BT'nin duyarlılığının BT, kemik sintigrafisi ve radyografiden üstün olduğu bulunmuştur (5).

Osteom

Osteomlar genellikle kafatasında yerleşimli, özellikle frontal ve diğer paranasal sinüsleri tutan ve oldukça nadir görülen benign kemik tümördür. Otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalık olan Gardner sendromunun osteoma ile bilinen bir ilişkisi vardır. Pinhole kolimatör ile elde edilen görüntülerde, artmış aktivite tutulumu gösteren, iyi sınırlı, yuvarlak veya oval bir tümör olarak izlenir.

Osteoid Osteom

Osteoid osteoma (OO), osteoblastik kökenli benign bir tümördür. Çocukluk ve genç erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. İkinci dekatta pik yapar ve 35 yaşından

sonra nadiren görülür. En sık femur ve tibiada saptanan, genellikle non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ile ciddi rahatlamanın sağlandığı, geceleri daha kötü olan şiddetli ağrı ile kendini gösterir. Lezyon, merkezinde sklerotik kemik ile çevrili bir nidus oluşur. Nidusun çapı 2 cm veya daha azdır. Lezyonlar genellikle kortikal, daha az sıklıkla intramedüller ve subperiostaldır. Bazen nidus santralinde osteoid matriks kalsifikasyonu izlenebilir. BT, OO şüphesi olan hastalarda optimal görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir.

Kemik sintigrafisinde, özellikle pinhole kolimatörlerle elde edilen görüntülerde, hiperaktif alan içinde daha sıcak bir odak olarak gözlenir. Üç fazlı kemik sintigrafisinde, artmış kan akımı, hiperemi ve kemik fazında aktivite artışı saptanır. OO'nun saptanmasında duyarlılığı yüksek olan kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür. SPECT/BT, özgüllüğü artırmak için kullanılabilir (3). İntraoperatif gama prob kullanılarak, artmış radyonüklid tutulumu gösteren bu lezyonlar operasyon sırasında lokalize edilebilir.

Osteoblastom

Dev OO olarak da adlandırılır. OO ile hemen hemen aynı histolojik görünüme sahip osteoblastomda nidusun boyutu 2 cm'den daha büyüktür. OO'da olduğu gibi, osteoblastomun neoplastik stroması oldukça vaskülerizedir. Sintigrafik olarak osteoblastom OO benzer yoğun bir tutulum gösterir.

Enostozis (Kompakt Kemik Adası)

Radyografideki sklerotik lezyon artmış aktivite göstermiyorsa malign olma olasılığı düşüktür. Kemik adaları nadiren Tc-99m MDP tutulumu gösterir. Lezyon boyutu 1 cm'den büyükse radyoaktivite tutulumu izlenebilir.

Enkondrom

Enkondromlar benign lezyonlar olmakla birlikte, malign transformasyon gösterebilirler. Bu dönüşüm multipl enkondromatoziste (Ollier hastalığı) daha yaygındır. Çok sayıda enkondrom ve hemanjiyomalarla karakterize olan Maffucci sendromunda da malign dönüşüm olabilir. Kemik taraması birden fazla lezyonun saptanmasında yardımcı olabilir, ancak bunun dışında rolü oldukça sınırlıdır. Kemik sintigrafisinde normoaktif olarak da saptanabilen enkondromlarda uzun kemik diyafizinde veya metadiyafizinde intramedüller alanda artmış radyofarmasötik tutulumu izlenebilir.

Osteokondrom (Eksostoz)

Kemiğin dış yüzeyinden kaynaklanan üzeri kıkırdak doku ile kaplı benign tümördür. Diyafizel aklazis olarak da bilinen multipl osteokondromatozis, sesil ve saplı osteokondromların bulunduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Düşük de olsa malign dönüşüm ihtimali olabilir. Çoğu osteokondrom asemptomatiktir. Genellikle BT ve MR ile değerlendirilen osteokondromlarda kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu değişkenlik gösterir.

Kondroblastom

Histolojik olarak tümör, dev hücreli tümörü veya osteosarkomu (OS) andıran kondroblastlar, kondroid doku ve osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşur. Tümörlerin bir kısmı sekonder bir anevrizmal kemik kisti ile komplike olabilir. Üç fazlı kemik sintigrafisinde hiperemi ve geç fazda ılımlı tutulum saptanır.

Fibröz Displazi

Monostotik veya poliohistotik olabilir. McCune-Albright sendromu, deride café au lait lekeleri ve endokrin hiperfonksiyone eşlik eden poliohistotik fibröz displazi ile karakterizedir. Ayrıca Mazabraud sendromunda da poliohistotik fibröz displazi izlenir. Sintigrafide, Paget hastalığı kadar yüksek aktivite tutulumu gözlenebilen fibröz displazide, Paget'ten farklı olarak sıklıkla epifiz tutulumu saptanmaz. FDG PET/BT poliohistotik formun değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Özellikle poliohistotik formda, OS, fibrosarkom ve malign fibröz histiositom gibi malignitelere (olguların %1-4'ü) dönüşüm olabilir (6). F-18 FDG tutulumunun artması durumunda malign dejenerasyondan şüphelenilmeli ve PET/BT kılavuzluğunda biyopsi düşünülmelidir (7).

Dev Hücreli Tümör

Genel olarak diz çevresinde, radiusta ve humerusta ortaya çıkar. Özellikle osteoklast benzeri dev hücreler ve anaplastik stromal hücreler ile birlikte az miktarda osteoid ve kollajen bileşeninden oluşur. Tüm primer kemik tümörlerinin yaklaşık %3 ila %5'ini oluşturan, lokal nüks eğilimli, akciğerlere metastaz yapabilen primer benign kemik tümörüdür (8,9).

İlk aşamada, toraks ve primer bölgenin (radyografi, MR +/- BT) görüntülemesi yapılmalıdır. FDG afinitesi belirgin yüksek olan dev hücreli tümörde kaydedilen standart tutulum değeri (*standart uptake value* - SUV), malign kemik tümörlerindeki kadar yüksek olabilir (10). FDG PET görüntülemenin, denosumab verilen olgulardaki erken tedavi yanıtının tespiti için duyarlı bir yöntem olduğu savunulmuştur (11). Kemik taraması bazı durumlarda düşünülebilir. Kemik sintigrafisinde

genellikle halkasal veya diffüz özellikte yoğun aktivite tutulumu görülür.

Hemanjiyom

Histolojik olarak kavernoöz, kapiller veya venöz tipte vasküler kanallardan oluşur. Kemik sintigrafisinde genellikle radyonüklid tutulumu göstermeyen hemanjiyomlarda pinhole görüntülerde dikey yönelimli artmış tutulum izlenebilir.

Basit Kemik Kisti

En sık yerleşim yeri proksimal humerus olup, ikinci en yaygın yerleşim yeri proksimal femurdur. Başvuru nedeni genellikle patolojik bir kırıktır. Sintigrafide sıklıkla fotopenik (soğuk odak) olarak görünür. Bazen periferik artmış tutulum izlenebilir. Patolojik fraktür ise osteoplastik aktivite tutulumunun artmasına neden olur.

Anevrizmal Kemik Kisti

Anevrizmal kemik kisti gerçek bir kist değildir. Radyografide genellikle sabun köpüğü lezyonu olarak adlandırılan, ince sklerotik sınırları olan ekspansil osteolitik lezyonlar olarak görünürler. Bazı primer kemik tümörlerinin komplikasyonu olarak veya travma sonucu oluşan bir tür arteriyovenöz malformasyondur. Sintigrafik olarak santrali fotopenik gözlenen lezyonun periferinde artmış aktivite tutulumu saptanır.

Fibröz Kortikal Defekt ve Non-ossifiye Fibrom

Genellikle çapı 2-3 cm'den küçük olan fibröz kortikal defektin aksine, nonossifiye fibrom sıklıkla 2-3 cm'den büyüktür. Çocuklarda ve genç erişkinlerde tesadüfen saptanan lezyonlardır. Radyofarmasötik tutulumu genellikle düşük olduğundan, fibröz kortikal defektin tanısında sintigrafi uygun değildir. Non-ossifiye fibromların geç regresif evresinde, diffüz ossifikasyon ile aktivite tutulumu oldukça yoğundur.

Malign Kemik Tümörleri

Kemik tümörleri tanısında ESMO'ya göre de önerilen ilk radyolojik inceleme konvansiyonel radyografidir. Tümör yükü ve metastazların varlığı bu hastalıkların klinik evrelemesinde dikkate alınan iki ana faktördür.

Primer malign kemik tümörleri genellikle yüksek FDG tutulumu gösterir. Ancak, FDG PET/BT'yi değerlendirirken miksoid veya nekrotik komponentli kemik lezyonlarının düşük metabolik aktivite gösterebilecekleri akılda bulundurulmalıdır. FDG akümüasyonu, intermediate lezyonların karakterizasyonunu ve mikso grade ve/veya mikso hücre tipli tümörlerde en yüksek metabolik aktiviteye sahip alanı göstererek biyopsiye rehberlik edebilir (12,13).

Malign kemik tümörlerinin evrelemesi, akciğer metastazları ve uzak kemik metastazları için tarama yapılarak tamamlanır. Hematojen yayılma eğiliminde olan kemik sarkomlarının akciğerlere metastaz riski yüksektir. Akciğer parankiminin değerlendirilmesi için ince kesit BT gerekir. Özellikle 1 cm'den küçük metastatik pulmoner nodüller, PET rezolüsyon sınırları altında olduğundan, yanlış negatif değerlendirilebilir. Bu nedenle, akciğer nodülleri tanısız toraks BT veya tanısız toraks BT protokolü ile elde olunan PET/BT ile incelenebilir (14).

Radyonüklid kemik taramasının ana rolü metastatik kemik hastalığını göstermektir. Radyografilerin negatif olduğu veya radyografik bulguların semptomları açıklayamadığı, klinik olarak MR'ın uygun olmadığı, hastalığın yaygınlığının görüntülenmesinin gerektiği seçili olgularda, tüm iskelet sistemini değerlendirebilen kemik sintigrafisi geçerli bir seçenek olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda tüm vücut MR ve FDG PET/BT veya PET-MR, kemik ve kemik iliği metastazlarının evrelemesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. ESMO; toraks BT, kemik sintigrafisi ve/veya tüm vücut MR ve/veya FDG PET-BT/MR dahil olmak üzere, hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için genel evreleme yapılmasını önermektedir (4).

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network* - NCCN) Kemik Kanseri Kılavuzu'nda, malignite kuşkulu kemik tümörünün standart evreleme çalışmasında, toraks görüntülemesini (radyografi veya toraks BT), primer bölgenin görüntülemesini (radyografiler, MR ve/veya BT) ve kemik sintigrafisini veya PET/BT ile tüm vücut taramasını önermektedir (15).

Kemik sarkomlarında, özellikle OS'de preoperatif neoadjuvan kemoterapiye yanıt önemli bir prognostik faktördür. Tümör agresifliğini saptayabilen FDG tutulumu, çoğu kemik tümöründe önemli prognostik faktör ve güvenilir bağımsız prognostik göstergedir (16,17). MR tedaviye yanıtı değerlendirirken, tümör boyutundaki değişikliği, tümör nekrozunu, tümör vaskülaritesini, diğer yapılarla ilişkideki değişikliği, metastatik odakların yanıtını ve tedavinin komplikasyonlarını saptayabilir. Ancak, tedavi sonrası primer lezyon alanındaki metal artefaktları nedeniyle MR görüntüleme sınırlıdır. Konvansiyonel radyografiler ve MR, OS'li hastalarda neoadjuvan kemoterapiye histopatolojik yanıtı öngörmede faydalı gözükmemektedir (18,19,20). FDG PET/BT, tedavi yanıtını diğer görüntüleme yöntemlerinden daha önce belirleyerek inefektif tedavilerin sonlandırılmasını ve hasta yönetiminin iyileştirmesini sağlar. KT sonrası SUV_{maks} 'taki azalma histopatolojik tümör nekrozu

ile ilişkiliyken, KT sonrası yüksek SUV_{maks} değerleri daha kötü genel sağkalımı göstermiştir (21). Ancak, PET/BT ile tedaviyi değerlendirirken, postterapötik enflamasyon bulgularına dikkat edilmesi gerekir. PET/BT, kemoradyasyonun tamamlanmasından 12 hafta sonra çekilse bile, tedavinin neden olduğu, enflamasyon, ödem, hiperemi, fibrozis, doku planlarının kaybı ve tedavi sonrası oluşan enflamatuvar dokuya sekonder artmış FDG tutulumuna neden olarak yanlış pozitif değerlendirmelere neden olabilir.

Hastaların takibinde toraks BT düzenli olarak yapılmalıdır. MR ve PET/BT, nüks veya yeni metastatik hastalığın değerlendirilmesinde değerli yöntemlerdir. PET/BT'nin cerrahi veya radyoterapi uygulanmış bölgelerdeki skar ile nüks ayırımını daha iyi değerlendirebileceği gösterilmiştir (22). OS'li olgularda, PET/BT'nin nüks ve metastaz açısından etkinliğini gözlemleyen 26 çalışmanın meta-analizinde, PET/BT duyarlılığı %91, özgüllüğü %90 ve doğruluğu %94 olarak bildirilmiştir (23).

Bir dizi çalışma, FDG-PET ve FDG PET/BT'nin primer kemiktümörlerinin tanısı, evrelemesi, yeniden evrelemesi ve sürveyansında konvansiyonel görüntülemeye önemli katkılar sağladığını göstermiştir (24,25,26).

Osteosarkom

OS, iskelet maturasyon sürecinin daha uzun olması nedeniyle erkeklerde daha yaygındır. Genellikle 5-20 yaş grubunda ortaya çıkar. Ancak Paget hastalığında malign transformasyonu takiben daha büyük yaşlarda da görülebilir. Uzun kemiklerin metadiyafizinde santral ya da parosteal yerleşimli bu malignitelere yumuşak doku invazyonu eşlik edebilir.

Kemik sintigrafisinde bulgular, tümörün vaskülaritesi, agresifliği, neoplastik ve reaktif kemik üretiminin miktarına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hemoraji ve nekroz bulgularının gözlemlendiği telenjiektatik osteosarkomda (TOS) minimal osteoid doku üretilir. TOS, sintigrafik olarak uzun kemik metadiyafizinde büyük, düzensiz bir fotopenik lezyon olarak izlenir. TOS alt tipinin *in vivo* tümör dokusu karakterizasyonunda kullanılan en iyi görüntüleme yöntemi MR'dır.

MR OS değerlendirmesinde primer görüntüleme yöntemi olup ayrıntılı anatomik bilgi ve yumuşak doku tutulumunun değerlendirilmesini sağlar. BT genellikle akciğer metastazlarının sürveyansında kullanılır. Ancak tüm vücut incelemesi yapılmazsa poliostotik tümör gözden kaçabilir. FDG PET/BT evreleme, yeniden evreleme ve terapötik yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

NCNN kemik kanseri kılavuzu OS'de, primer bölgenin MR +/-BT, akciğerin toraks BT, tüm vücut alanının PET/BT ve/veya kemik sintigrafisi ile taranmasını önermektedir (15).

F-18 NaF, sklerotik kemik lezyonlarını saptamada FDG'ye kıyasla daha spesifik olup litik kemik lezyonlarının değerlendirilmesindeki performansı daha düşüktür. FDG'den farklı olarak, NaF enflamasyonlu bölgelerde değil, sadece yeni mineralize olmuş kemiğe yerleşir. Bundan dolayı F-18 NaF PET/BT'nin bir başka kullanım potansiyeli postoperatif değişiklikler ile nüks ayırımıdır. Ancak OS'de F-18 NaF PET/BT'nin rutin kullanımı için kesin öneriler bulunmamaktadır. NaF ve FDG'nin kombine kullanımı incelenmiş ve ilk sonuçlar başarılı bulunmuştur (27,28).

Olguların izlemi, evrelemede olduğu gibi fizik muayene ile göğüs ve primer bölgenin görüntülenmesini içermelidir. NCNN kılavuzuna göre izlemde tüm vücut PET/BT ve/veya kemik sintigrafisi de düşünülebilir.

Ewing Sarkom

Ewing sarkom (ES) sıklıkla pelvis veya femurda ortaya çıkar. Radyografik özellikleri hastalar arasında farklılık gösterir; osteoskleroz, osteoliz ve mikst değişiklikler izlenebilir. Sintigrafide, osteosklerotik tipte yoğun osteoplastik aktivite tutulumu izlenirken, osteolitik tipte daha düşük tutulum görülür. Anlaşılabileceği üzere mikst varyanttaki radyonüklit tutulumu heterojendir.

ES'de akciğer, kemik ve kemik iliği metastazları taranmalı ve şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme ve yeniden evreleme için konvansiyonel görüntüleme ile PET/BT kombinasyonunun oldukça değerli (%96 duyarlılık, %92 özgüllük) olduğu bildirilmiştir (26). Kemik iliği biyopsisi olmayan, yeni tanı ES hastalarında evreleme için FDG PET/BT'nin düşünülebileceği belirtilmiştir (29). NCNN Kemik Kanseri Kılavuzu ES'nin evrelemede, akciğerin toraks BT ile, primer lezyon alanının MR ve/veya BT ile, tüm vücudun PET/BT ve/veya kemik sintigrafisi ile değerlendirilmesini önermektedir (15). Ayrıca kemik iliği biyopsisi ve/veya vertebra ile pelvisin MR ile taranması gerekir.

Kemik sintigrafisi, diğer malignitelerde olduğu gibi, bölgesel ve uzak metastazları; kan akımı ve kan havuzu görüntüleri ise anevrizmal kistik değişikliği veya tümör hipervaskülaritesini saptayabilir. Tümör oldukça vasküler olup üç fazlı kemik görüntülenmesinde osteomiyeliti taklit edebilir. ES'de ESMO'ya göre kemik lezyonlarının taramasında kemik sintigrafisi yerine FDG-PET/BT veya tüm vücut MR tercih edilebilir (4).

Tümör akciğere, diğer kemiklere, kemik iliğine, lenf nodlarına, karaciğere, dalağa ve merkezi sinir

sistemine erken metastaz yapar. ES veya OS olan hastaların yaklaşık yarısında başvurudan sonraki iki yıl içinde kemik metastazı gelişir ve takip kemik taramaları önerilir. NCNN'nin kemik kanseri kılavuzunda, tedavi sonrası yeniden evrelemede ve izlemde tüm vücut PET/BT ve/veya kemik sintigrafisinin kullanılabileceği vurgulanmıştır (15).

Kondrosarkom

Erişkinlerde daha yaygın olma eğiliminde olan kondrosarkom, tüm primer kemik neoplazmaları arasında multipl miyelom (MM) ve OS'den sonra üçüncü sırada yer alır. Primer veya benign bir lezyonun malign dönüşümünden kaynaklı sekonder tümör olarak meydana gelebilir. Ollier hastalığı (enkondromatozis) ve Maffucci sendromu olan hastalarda malign transformasyon bildirilmiştir (30).

MR intramedüller tutulumu ve tümörün ekstraosseöz yayılımını gösterir. Bununla birlikte, radyografiler ve MR ile karşılaştırıldığında, BT'nin berrak hücreli kondrosarkomlu hastalardaki kortikal destrüksiyonu ve matriks mineralizasyon paternlerini daha iyi tanımladığı gösterilmiştir (31). FDG PET'in kondrosarkomun enkondrom ve osteokondromlardan ayırımında ve kondrosarkom grade'ini değerlendirmede objektif bir araç olarak kullanımı destekleyen bulgular elde edilmiştir (10,32).

Fibrosarkom ve Malign Fibröz Histiositom

Kemiğin malign fibröz tümörleri arasında, primer ve sekonder fibrosarkomlar ile malign fibröz histiositom yer alır. Paget hastalığı, radyasyon tedavisi ve uzun süreli osteomiyelit sonrasında sekonder fibrosarkomlar oluşabilir. En sık femur veya tibia metafizine yerleşim gösteren fibrosarkomlar herhangi bir kemiği de tutabilir.

Kemik fibrosarkomları radyografide, reaktif sklerozun minimal veya hiç olmaması nedeniyle konturu net tanımlanamayan kemik destrüksiyonu olarak izlenir. Pinhole kolimatörle elde edilen sintigrafik çalışmada, kan havuzu ve kemik fazı görüntülerinde düzensiz sınırlı çevresel tutulumun eşlik ettiği fotopenik alan olarak izlenir. Bu tümörün fotopenik görünümü fibröz matriksin osteojenik olmaması ile açıklanabilir. Malign fibröz histiositomda da bulgular osteolitik tip primer fibrosarkomun bulguları ile aynıdır.

Vaskülarizasyon ve nekrozu değerlendirmek için yapılan kontrastlı MR, yumuşak doku tümörlerinin (YDT) görüntülenmesinde tercih edilen prosedürdür. PET/BT uzak metastazların saptanmasına yardımcı olabilir.

Kordoma

Kordoma nöral aksın orta hattındaki notokord kalıntılarından köken alan, komşu kemiği tutan, nadir görülen, yavaş büyüyen primer kemik neoplazmidir. Tipik olarak, kaudal sakrumda veya kafa tabanında orta hatta lokalize olup sfeno-okspital sinkondroz yakınındaki klivusu tutma eğilimindedir. Nadiren metastaz yapan kordoma erkeklerde daha yaygındır.

BT ve MR, benign notokordal hücreli tümörleri kordomalardan ayırt etmede faydalı olabilir. PET/BT veya kemik sintigrafisi nadiren düşünülür.

Tümör agresif olduğunda kemik destrüksiyonu oluşturacağından, kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulumu izlenebilir. İleri evre kordomalı hastalarda, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde PET taramasının faydası bilinmektedir (33). Radyoterapi öncesi, F-18 floromisonidazole (FMISO) PET/BT'nin rezidüel kordomalardaki hipoksik komponenti tanımladığı gösterilmiştir (34). Bu yaklaşım, radyoterapiye daha dirençli olan düşük oksijen seviyelerine sahip tümörlerin belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Adamantinoma

Adamantinoma, nadir görülen, düşük gradlı, epitelyal orijinli malign kemik tümördür. Genellikle tibianın diafizer bölümünde yerleşim gösterir. Metastaz varlığında prognoz kötüdür. FDG PET/BT ile metastatik odaklar taranabilir.

Hematopoietik Neoplazmlar

Multipl Miyelom

MM erişkinlerde en sık görülen, kemik iliği yerleşimli, kemik destrüksiyonuna ve kemik iliği yetmezliğine neden olan malign plazma hücre neoplazmidir.

Radyografide, osteopeni, multipl veya diffüz destrüktif değişiklikler veya soliter lizis olarak görülebilir. BT'nin tek başına veya FDG PET ile kombinasyon halinde kullanımının, monoklonal plazma hücre hastalarındaki osteolitik lezyonları saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinmektedir.

Lezyonlar litik karakterli olduğundan, kemik taraması nispeten duyarsızdır. Kemik sintigrafisi dolaylı kemik değişimini görüntülerken, FDG PET/BT denatüre plazma hücrelerinin yüksek glikoz tüketimini doğrudan görselleştirir. Bazı olgularda, yumuşak doku tutulumu da dahil, tüm vücudun hızlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağladığı için tek başına PET/BT kullanılabilir. PET/BT taraması remisyondaki hastalarda veya MM ile ilişkili olmayan monoklonal gammopatili hastalarda genellikle negatiftir.

NCCN panelinde, MM öntanılgı olguların primer taraması için tüm vücut düşük doz BT veya FDG PET/BT önerilmiştir (15). Tüm vücut düşük doz BT yerine PET/BT'nin tercih edilmesi durumunda, PET/BT'nin BT kısmının kalitesinin tüm vücut düşük doz BT'ye eşdeğer olması gerektiği de vurgulanmıştır. Tüm vücut PET/BT, vertebra dışındaki ekstremiteler tutulumlarının tespiti için de faydalıdır. Tüm vücut BT veya FDG PET/BT negatifse kontrastsız tüm vücut MR düşünülmelidir.

Soliter plazmasitom tanılı olgularda da ek lezyonları veya sistemik hastalığı ekarte etmek için ileri görüntüleme çalışmaları ile kapsamlı bir değerlendirme gerekir. PET görüntüleme soliter plazmasitomalı hastalarda erken kemik iliği tutulumunu saptayabilir.

Kronik hastalığı olan olguların kemik iliği zeminindeki artış veya uyarılmış kemik iliği tutulumları, düşük dereceli aktif hastalık ayırımını zorlaştırabilir. MR'ın, tüm vücut BT veya PET/BT ile karşılaştırıldığında, diffüz kemik iliği tutulumunu saptamada üstünlüğü bilinmektedir. Tüm vücut PET görüntüleme MR'da görüntülenen bulgulara ek bilgi sağlar. PET/MR miyelom hastaları için çok iyi bir seçenektir.

Histiyositozis

Langerhans hücreli histiositoz (LHH) ve LHH'nin bir formu olan eosinofilik granüloma, retikuloendotelial sistemdeki langerhans hücrelerinin/histiyositlerin proliferatif hastalığıdır. Diğer iki tipi Letterer-Siwe sendromu ve Hand-Schüller-Christian hastalığıdır.

Eozinofilik granülom monostotik veya poliosotik lezyonlar ile karakterizedir. Histiyositozda kemik sintigrafisinin duyarlılığı hastalık spektrumuna göre değişiklik gösterir. Metabolik olarak aktif histiyositleri tanımlayabilen FDG, kemik sintigrafisinde tespit edilemeyen histiyositik lezyonları saptama potansiyeline sahiptir. Tüm vücut PET/BT, poliosotik hastalığı değerlendirmek ve tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir.

Lösemi ve Lenfomalar

Akut lösemilerde kemik ve kemik iliğinde saptanan radyografik değişiklikler temel olarak MM'deki değişikliklere benzerdir. Kemik sintigrafisinin lösemi değerlendirilmesindeki rolü de oldukça sınırlıdır.

Lenfomanın sintigrafik bulguları diğer osteolitik tümörlerin özelliklerine benzerdir. Etkilenen kemik kırıldığında tutulum belirgin şekilde artar. Hodgkin hastalığında, Tc-99m MDP'nin fokal veya diffüz tutulumu izlenebilir. Non-Hodgkin lenfomada kemik sintigrafisi

daha az faydalıdır. Primer kemik lenfomaları genellikle non-Hodgkin lenfomalar olup en yaygın türü büyük B-hücreli lenfomadır. PET/BT, tanı, tedavi yanıtı ve nüks değerlendirmesinde tek başına kesitsel görüntülemeye üstündür (35,36).

Patolojik Kırıklar

Benign ve malign kemik tümörleri ile kemik kistlerinde patolojik kırıklar oluşabilir. Ekspansiyon olabildiği benign kemik tümörlerinde korteks bütünlüğü nadiren bozulur. Lezyona eşlik eden kırık olmadıkça, periost reaksiyonu veya yumuşak doku kitlesi gözlenmez. Genellikle, radyonüklid taramalarda da kırık oluşmadıkça radyofarmasötik tutulumu yok ya da çok azdır. Otuz dört hastadan oluşan bir çalışmada, FDG-PET/BT'nin benign ve malign patolojik kırıkları ayırt etmedeki etkinliği değerlendirilmiş, SUV_{maks} için cut-off 4,7 alındığında FDG-PET/BT'nin duyarlılık, özgüllük ve tanısal doğruluğu sırasıyla %89,5, %86,7 ve %88,2 bulunmuştur (37).

Yumuşak Doku Tümörleri

YDS yağ dokusu, kas, bağ dokusu, kan damarı ve nörojenik dokudan kaynaklanabilir. YDS olgularının %45'i ekstremitelerde (özellikle alt ekstremitelerde) bulunurken, yaklaşık %20'si ise intrabdominal yerleşimlidir (38).

Şüpheli YDT'lere multidisipliner yaklaşım gerekir. Şüpheli bir KİS kitlesinin ilk değerlendirmesi, daha önce de vurgulandığı gibi radyografik değerlendirme ile başlar. Yüzeysel yerleşimli veya palpabl yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde ilk tanısal görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi (USG) kullanımı da uygundur. Radyografi ve USG ile değerlendirilmesi zor olan derin yerleşimli yumuşak doku kitlelerinin mineralizasyonunu karakterize etmek için BT en uygun görüntüleme yöntemidir. Klinik olarak malignite şüphesi varsa MR önerilir. MR'ın YDT'lerini tanımlamadaki üstünlüğüne rağmen, kesin tanı koyma yeteneği sınırlı kalmaktadır. Malignite şüpheli olgulara MR görüntüleme ve multidisipliner toplantı sonrası perkütan biyopsi önerilir. FDG PET/BT, biyopsi rehberliğinde, non-invaziv evrelemede, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve yeniden evrelemede giderek önem kazanmaktadır. YDS'lerde, FDG-PET'in biyopsiye rehberlik edebileceği gösterilmiştir (39).

FDG PET/BT'nin benign ve malign primer YDT ayırımındaki performansını araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Genel olarak, benign YDT'ler düşük veya hiç FDG tutulumu göstermezken, malign YDT'lerde orta

veya yüksek FDG tutulumu izlenir. Ancak, liposarkom gibi düşük grade'li malign YDS'lerin düşük FDG tutulumuna sahip olabilecekleri unutulmamalıdır. Birçok çalışmada yazarlar en güvenilir eşik SUV_{maks} değerini 2,0 olarak alsa da, SUV cut off oranını vermek zordur. Benign ve malign YDT'yi ayırt etmek için USG ve MR gibi ek klinik verilerin kullanılması gerekir.

Histolojik evreleme YDS'nin değerlendirilmesinde önemlidir. Bazı çalışmalarda, FDG tutulumu ile histopatolojik sarkom grade'i arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (40,41). SUV_{maks} değerinin tümörün grade'i ve prognozu ile korele olduğu gösterilmiştir (42,43). Düşük dereceli YDS'lerin ortalama SUV değeri 1,6 ile 2,6 arasında değişirken, yüksek dereceli YDS'lerde genellikle daha yüksek değerler (8,0-9,4) saptanmıştır (44,45).

Sıklıkla akciğer, yumuşak doku ve lenf nodlarında saptanan metastazlar, vücudun her yerinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle YDS'nin doğru evrelemesi, tedavi planlaması ve prognostik değerlendirme için oldukça önemlidir. PET/BT, yumuşak doku ve kemik sarkomlarının tedavi öncesi evrelemede kullanılan alternatif bir görüntüleme tekniğidir (46,47). Erişkin hastalarda, nodal metastaz olasılığı ve beklenmeyen metastatik hastalık bölgelerinin tespiti için ilk evrelemede PET görüntüleme faydalı olabilir (48). Ayrıca, yeterli sayıda çalışma olmamasına rağmen, YDS evrelemede PET/MR'ın güçlü potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

FDG PET/BT'nin lenf nodu metastazını saptamasındaki performansı tartışmalı olup FDG-PET lenf nodu örnekleme yerini alamaz. Ayrıca PET/BT özellikle 6 mm'den küçük akciğer metastazlarındaki FDG tutulumunu göstermede yetersiz kalmaktadır. Pulmoner metastazların tespiti için tanısal toraks BT önerilir. PET/BT, YDS'nin M evresini belirlemede ise konvansiyonel görüntülemeye göre daha üstün görünmektedir. PET/BT, biyopsi rehberliğinde, non-invaziv sınıflandırmada, tedavi yanıtı değerlendirmesinde ve yeniden evrelemede giderek önem kazanmaktadır.

Kemoterapi sonrası SUV_{maks}'ta %40 veya daha fazla yanıt saptanan hastaların, komplet rezeksiyon ve postoperatif RT sonrası nüks ve ölüm riskleri anlamlı şekilde düşük saptanmıştır (46). PET ayrıca preoperatif kemoterapiye histopatolojik yanıtın değerlendirilmesinde RECIST kriterlerinden daha başarılı bulunmuştur (49,50).

Operasyon ve RT sonrası normal anatomideki değişiklikler nedeniyle YDS nüksünü değerlendirmek

zordur. Yüksek dereceli malignitelerde PET/BT'nin duyarlılığı yüksek olsa da, düşük dereceli tümörlerde PET'in değeri sınırlıdır.

Yumuşak doku veya kemik sarkomu tanısının ve nüksünün değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemi MR olmakla birlikte, FDG PET/BT de kemik ve YDS nüksünün saptanması için oldukça duyarlı ve özgüldür.

Sonuç

Güncel algoritmelerde, nükleer tıp görüntüleme modalitelerinin primer kemik ve YDT'lerinin tanı aşamasındaki yeri sınırlı olarak görülmektedir. Tüm vücudun fonksiyonel ve anatomik görüntülemesini sağlayan PET/BT ve/veya tamamlayıcı rolü üstlenen kemik sintigrafisi, primer kemik ve YDT'lerinin evrelemesinde, prognoz ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, yeniden evrelemede ve izlemde kullanılmaktadır. Kemik iliğini ve yumuşak dokuları değerlendirmede üstün görünen PET/MR diğer tetkiklere önemli katkı sağlamaktadır. KİS tümörü olan olgular, multidisipliner toplantılarda tartışılarak değerlendirilmeli ve yönlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Etchebehere EC, Hobbs BP, Milton DR, et al. Assessing the role of ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-FDG PET/ CT in the diagnosis of soft tissue musculoskeletal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:860-870.
2. Bestic JM, Wessell DE, Beaman FD, et al. ACR Appropriateness Criteria® Primary Bone Tumors. *J Am Coll Radiol* 2020;17:226-S238.
3. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, et al. 99mTc-Methylene diphosphonate SPECT/CT as the one-stop imaging modality for the diagnosis of osteoid osteoma. *Nucl Med Commun* 2014;35:876-883.
4. P G Casali, S Bielack, N Abecassis, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv79-iv95.
5. Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, et al. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: a retrospective analysis against a pathology-proven reference. *Eur J Radiol* 2016;85:61-67.
6. Qu N, Yao W, Cui X, et al. Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e369.
7. Choi YY, Kim JY, Yang SO. PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors and tumor-like conditions. *Semin Musculoskelet Radiol* 2014;18:133-148.
8. Dominkus M, Ruggieri P, Bertoni F, et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours--14 cases from a single institution. *Int Orthop* 2006;30:499-504.
9. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:827-833.
10. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. *Radiology* 2001;219:774-777.
11. Engellau J, Seeger L, Grimer R, et al. Assessment of denosumab treatment effects and imaging response in patients with giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol* 2018;16:191.
12. Lakkaraju A, Patel CN, Bradley KM, et al. PET/CT in primary musculoskeletal tumours: a step forward. *Eur Radiol* 2010;20:2959-2972.
13. Hirata K, Tamaki N. Quantitative FDG PET assessment for oncology therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13:869.
14. Strobel K, Fischer DR, Stumpe KDM, et al. Imaging primary musculoskeletal tumors: role of ¹⁸F-FDG-PET/CT. *Imaging Med* 2010;2:87-98.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer Version 2.2022- October 8, 2021; NCCN Harmonized Guidelines™ for Sub-Saharan Africa, Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2019- September 26, 2019. Available at <https://www.nccn.org/home>.
16. Hillner BE, Siegel BE, Liu D, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography and positron emission tomography (PET) alone on expected management of patients with cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. *J Clin Oncol* 2008;26:2155-2161.
17. Lim HJ, Johnny Ong CA, Tan JWS, et al. Utility of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging in the evaluation of sarcomas: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;143:1-13.
18. Holscher HC, Bloem JL, van der Woude HJ, et al. Can MRI predict the histopathological response in patients with osteosarcoma after the first cycle of chemotherapy? *Clin Radiol* 1995;50:384-390.
19. Holscher HC, Bloem JL, Vanel D, et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR imaging. *Radiology* 1992;182:839-844.
20. Holscher HC, Hermans J, Nooy MA, et al. Can conventional radiographs be used to monitor the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with osteogenic sarcoma? *Skeletal Radiol* 1996;25:19-24.
21. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009;50:340-347.
22. El-Qassas NFA, Maarouf RA, Salama AMM. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of treatment response in breast cancer. *Med J Cairo Univ* 2021;89:473-479.
23. Liu F, Zhang Q, Zhou D, et al. Effectiveness of (18)F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. *BMC Cancer* 2019;19:323.

24. Shin DS, Shon OJ, Han DS, et al. The clinical efficacy of (18)F-FDG-PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors. *Ann Nucl Med* 2008;22:603-609.
25. Liu F, Zhang Q, Zhu D, et al. Performance of positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose for the diagnosis, staging, and recurrence assessment of bone sarcoma: a systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1462.
26. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, et al. Diagnostic accuracy of (1)(8)F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2012;41:249-256.
27. Minamimoto R, Mosci C, Jamali M, et al. Semiquantitative analysis of the biodistribution of the combined (1)(8)F-NaF and (1)(8)F-FDG administration for PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2015;56:688-694.
28. Jackson T, Mosci C, von Eyben R, et al. Combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in the evaluation of sarcoma patients. *Clin Nucl Med* 2015;40:720-724.
29. Campbell KM, Shulman DS, Grier HE, et al. Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28807.
30. Verdegaal SH, Bovee JV, Pansuriya TC, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011;16:1771-1779.
31. Collins MS, Koyama T, Swee RG, et al. Clear cell chondrosarcoma: radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance findings in 34 patients with pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 2003;32:687-694.
32. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, et al. FDG-PET in differential diagnosis and grading of chondrosarcomas. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:603-608.
33. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30:914-920.
34. Mammari H, Kerrou K, Nataf V, et al. Positron emission tomography/computed tomography imaging of residual skull base chordoma before radiotherapy using fluoromisonidazole and fluorodeoxyglucose: potential consequences for dose painting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:681-687.
35. Park YH, Kim S, Choi SJ, et al. Clinical impact of whole-body FDG-PET for evaluation of response and therapeutic decisionmaking of primary lymphoma of bone. *Ann Oncol* 2005;16:1401-1402.
36. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
37. Shin DS, Shon OJ, Byun SJ, et al. Differentiation between malignant and benign pathologic fractures with F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography. *Skeletal Radiol* 2008;37:415-421.
38. Komdeur R, Hoekstra HJ, van den Berg E, et al. Metastasis in soft tissue sarcomas: prognostic criteria and treatment perspectives. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21:167-183.
39. Hain SF, O'Doherty MJ, Bingham J, et al. Can FDG PET be used to successfully direct preoperative biopsy of soft tissue tumours? *Nucl Med Commun* 2003;24:1139-1143.
40. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, et al. Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 1999;86:550-556.
41. Nieweg OE, Pruim J, van Ginkel RJ, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET imaging of soft-tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996;37:257-261.
42. Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, et al. (F-18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:1279-1287.
43. Schwarzbach MH, Dimitrakopoulou-Strauss A, Willeke F, et al. Clinical value of 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2000;231:380-386.
44. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, et al. A PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999;26:22-30.
45. Lucas JD, O'Doherty MJ, Wong JC, et al. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:441-447.
46. Schuetze SM. Utility of positron emission tomography in sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2006;18:369-373.
47. Völker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25:5435-5441.
48. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med* 2009;23:155-161.
49. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14:715-720.
50. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:2856-2863.



Metastatik Kemik Hastalıklarında Güncel Görüntüleme: PET, Kemik Sintigrafisinin Yerini Alıyor mu?

Current Imaging in Metastatic Bone Diseases: Does PET Replace Bone Scintigraphy

✉ Filiz Özülker, ✉ Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kemik sintigrafisi, malign tümörlerin kemik metastazlarının saptanması ve takibinde öteden beri kullanılmakta olan bir nükleer tıp modalitesidir. Metastatik lezyonların kemik dokuda oluşturduğu osteoblastik aktiviteyi göstererek dolaylı bir şekilde görüntülenmelerini sağlayan kemik sintigrafisi; osteolitik metastazlarda, metastazların erken evrelerinde ve küçük lezyonlarda yeterince duyarlı olamamaktadır. Tümöre özgü görüntüleme yapan konvansiyonel [manyetik rezonans (MR), difüzyon ağırlıklı MR] ve moleküler görüntüleme yöntemleri [F-18 florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (FDG PET/BT), Ga-68 prostat spesifik membran antijeni PET/BT vb.] kemik sintigrafisinin yetersiz kaldığı durumlarda tamamlayıcı olmakta ve giderek de yerini almaktadır. Bu derlemede, iskelet sistemine en çok metastaz yapan malignitelerde kemik metastazlarının saptanmasında görüntüleme yöntemlerinin etkinliği, özellikle Tc-99m metilen difosfonat kemik sintigrafisinin güncel kullanımındaki değişimlere odaklanarak incelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazı, kemik sintigrafisi, F-18 FDG PET/BT

Abstract

Bone scintigraphy is a nuclear medicine modality that has been used for the detection and follow-up of bone metastases of malignant tumors. Bone scintigraphy, which provides indirect visualization of metastatic lesions by showing osteoblastic activity in the bone tissue, is not sensitive enough in the detection of osteolytic metastases, early stages of metastases, and small lesions. Conventional [magnetic resonance (MR), diffusion-weighted MR] and molecular imaging methods [F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography (FDG PET/CT), Ga-68 prostate specific membrane antigen PET/CT, etc.] that perform tumor-specific imaging, complement and gradually replace bone scintigraphy in cases where it is insufficient. In this review, the effectiveness of imaging methods in the detection of bone metastases in malignancies that most commonly metastasize to the skeletal system is examined, especially focusing on the changes in the current use of Tc-99m methylen diphosphonate bone scintigraphy.

Keywords: Bone metastasis, bone scintigraphy, F-18 FDG PET/CT

Giriş

İskelet sistemi, tüm maligniteler göz önüne alındığında akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen bölgedir (1). Kemik metastazı (KM) görülen hastaların çoğunda ağrı, hareket kısıtlılığı ya da spinal kord basısına bağlı nörolojik bozukluklara rastlanmaktadır (2).

KM sonrası oluşan malign hiperkalsemi; kalp ve böbrek yetmezliği gibi ek sorunlara yola açabilmekte ve ayrıca eşlik eden KM'lerle birlikte hiperkalsemi olması durumunda ortalama sağkalım süresi 10-12 hafta kadar düşük olmaktadır (3). Genel olarak da KM, hastanın sağkalımını önemli ölçüde azaltmaktadır. Metastatik kemik hastalığı olan hastaların çoğu tanıdan sonra 6-48

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Filiz Özülker, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: fozulker@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2075-1429

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ay içinde kaybedilmekte; bu süre prostat ve meme kanserli hastalar arasında birkaç yıl, akciğer kanserli hastalarda ise sadece birkaç ay olmaktadır (1,4). Ayrıca oligometastatik hastalığın radikal bir şekilde tedavi edilmesinin sistemik hastalık kontrolünü teorik olarak iyileştirebileceğine ilişkin bulgular mevcut olup, tüm bunlar KM'lerin erken ve doğrulukla saptanmasının önemini artırmaktadır (5).

Kemik metastazlarının oluşumunun patofizyolojisi görüntüleme modalitelerinin metastazı saptama yöntemleriyle de ilişkilidir. Paget'nin "seed and soil" hipotezine göre malign hücreler öncelikle kemik iliğine yerleşip büyüyerek kemik dokuda harabiyete yol açmaktadır (6). Bu aşamada difüzyon ağırlıklı görüntüleme (*diffusion weighted imaging* - DWI) ile tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (MR) ya da F-18 florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) gibi tümöre özgü görüntüleme yöntemleri, henüz kemik dokusunda yıkıma bağlı osteoblastik aktivite oluşmadığından, direkt grafi, BT, F-18 fluoride PET/BT ve Tc-99m metilen difosfonat (MDP) kemik sintigrafisi (KS) gibi metastaza bağlı kemikteki dolaylı değişimleri saptayan yöntemlerden daha yüksek duyarlılık göstermektedirler.

MR, özellikle DWI gibi ileri tekniklerin de eklenmesiyle, kemik iliğinin diffüz metastatik tutulumunu göstermede, yumuşak doku karakterizasyonunu yapmada üstün duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

KM'lerin ilk değerlendirilmesinde direkt grafi; lezyonların yerini saptama, litik veya sklerotik ayrımını yapma, boyut, sayı ve olası patolojik kırıklar ve/veya yumuşak doku tutulumu hakkında bilgi sağlama açısından tanıda yardımcı olabilir, ancak bir litik lezyonun direkt grafi ile görüntülenebilmesi için, yaklaşık %30-50'lik lokalize demineralizasyon meydana gelmesi gerekirken, KS'de bir anormalliği tanımlamak için lezyonun normal kemik aktivitesine oranında sadece %5-10'luk bir değişiklik yeterlidir (2,7,8).

BT, mineralize matrisli tümörlerin ve sklerotik tümörlerin karakterizasyonunda yararlıdır. Ayrıca BT, korteks, parakortikal ve periosteal lokasyonlardaki tümörlerin karakterizasyonunda etkili olabilmektedir (2).

F-18 fluoride PET/BT ve Tc-99m MDP ile yapılan KS'de radyofarmasötiklerin lezyonlarda tutulumu kanlanma ve osteoblastik aktiviteye bağlı mineralizasyonu yansıtmakta ve böylelikle tümöre özgü görüntüleme yöntemlerinin aksine kemik dokudaki metastaza bağlı dolaylı değişimleri temsil etmektedirler.

KS, metastatik kemik lezyonlarının değerlendirilmesinde 1970'lerden beri etkin olarak kullanılmaktadırlar. Ancak, her ne kadar zaman içinde geliştirilen tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme yöntemi ve SPECT/BT hibrid görüntüleme sistemleri KS'nin etkinliğinin sürmesini sağlasa da tümöre özgü morfolojik görüntüleme yöntemi DWI MR ve moleküler görüntüleme yöntemleri [F-18 FDG PET/BT, Ga-68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT vb.] KS'nin öncelikli kullanımını tartışmalı hale getirmiş görülmektedir.

Kemiğe en sık metastazı prostat, meme, böbrek, akciğer ve tiroide ait maligniteler yapmaktadır. Postmortem muayenede bildirilen kemik metastaz insidansı meme kanseri için %73, prostat kanseri için %68, tiroit için %42, böbrek için %35, akciğer için %36'dır (4). Bu derlemede de kemiğe en sık metastaz yapan malignite türlerinde KM'lerin saptanmasında görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini, özellikle Tc-99m MDP KS'nin güncel kullanımındaki değişimlere odaklanarak inceleyeceğiz.

Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (9). Tanı anında hastaların %20-30'unda ve otopside %35-66'sında KM'ye rastlanmaktadır (1). Akciğer kanserli hastalarda KM öncelikli olarak vertebral kolonda (%50) ve kotlarda (%27) görülürken, düz ve apendiküler kemiklerdeki lezyonlar daha nadirdir (%6) (10,11). Bu durumun nedeni; hematojen metastatik yayılımın arteriyel sistem veya Batson venlerinin vertebral pleksusunu içeren venöz sistem yoluyla olmasıdır (12). Lenfatik sistem yoluyla mediastinal ve paraaortik lenf nodlarına, ardından da doğrudan kemiğe uzanım gösterebilmektedir. Küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda (KHDAK) kemikte metastatik lezyonlar ağırlıklı olarak osteolitik ve karışık olmakta, ancak olguların az bir kısmında, özellikle küçük hücreli ve adenokarsinomu olanlarda sadece osteoblastik lezyonlar ortaya çıkabilmektedir (13).

KS, akciğer kanserinde ilk tanı anında kemik tutulumunu saptamada ve klinik evrelemeyi yapmada öteden beri rutin bir yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak osteoblastik aktiviteye yol açmayan erken evre lezyonlar ve litik metastazları saptamadaki yetersizliği; travma, benign kemik lezyonları ve dejeneratif kemik değişikliklerinin yol açtığı yanlış pozitif sonuçlar KS'nin temel sınırlamaları olmuştur. F-18 FDG PET'in, litik veya karışık lezyonlarda duyarlılığı ve özgüllüğü daha

iyidir ancak, muhtemelen tümör hücrelerinin sayısının azlığına bağlı olarak sklerotik lezyonlarda bu değerler daha düşük olabilmektedir (14). Chang ve ark.'nın (15) 2012 yılı öncesinde yapılmış 7 çalışmayı içeren bir meta-analizlerinde; hasta bazlı duyarlılık ve özgüllük F-18 FDG-PET veya PET/BT için sırasıyla %93 ve %95, KS için ise %87 ve %82 olarak bulunmuş. PET, MR ve KS'yi karşılaştıran 34 çalışmayı değerlendiren bir diğer meta-analizde, PET, MR ve KS'nin hasta bazlı duyarlılıkları sırasıyla %91,9, 80,0 ve 91,8; özgüllükleri ise %96,8, 90,6 ve 68,8 olarak bulunmuş (16). Bu çalışmada PET'in özgüllüğü, MR ve KS'den önemli ölçüde daha yüksek ve MR'in özgüllüğü ise KS'den daha yüksekti. Aynı çalışmada lezyon bazlı analizde PET, MR ve KS'nin duyarlılığı sırasıyla %95,0, 83,8 ve 71,5; özgüllükleri ise %94,6, 96,3 ve 91,0 olarak bulundu. Ak ve ark. (17) yaptıkları çalışmada, KHDAK hastalarının %20'sinde KS'de tamamen normal bulgular varken F-18 FDG-PET/BT'de yaygın KM'ler olduğunu gösterdiler. Bütün bu çalışmalara bakıldığında PET/BT'nin duyarlılığının KS'ye eşit ya da daha yüksek, özgüllüğünün ise belirgin olarak daha düşük olduğu görülmektedir. KS'nin özgüllüğünün daha düşük oluşu dejeneratif hastalık, travma benzeri benign durumların yanlış pozitifliklere yol açmasına bağlıdır. KS'nin litik metastazları saptamadaki yetersizliği, PET/BT'ye göre duyarlılığını azaltmaktadır. Buna karşılık, PET/BT'de osteoblastik metastazların FDG tutulumu daha düşük olmaktadır ancak kemik yapılarıdaki sklerotik görünüm BT'de görüntülenebildiği için PET/BT'nin tanıdaki duyarlılığını etkilememektedir. BT'deki sklerotik lezyonlar aktif osteoblastik metastazlar olabilir ancak bu lezyonlar tedavi edilmiş eski lezyonlara ait de olabilmektedir.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) KHDAK'li hastalarda KS'nin KM'leri ekarte etmek için rutin kullanımını önermemektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ise KM'leri değerlendirmek için PET/BT'nin bulunmadığı durumlarda KS'nin tercih edilebileceği söylenmektedir (18,19).

Meme Kanseri

Meme kanserlerinin seyri boyunca %30-85 hastada KM görülmektedir. KM tanısı konulduktan sonra medyan sağkalım süresi 25,2 ila 72 aydır (20). KM'lere en çok vertebral kolonda, ikinci sıklıkta da kotlarda rastlanır. Ayrıca sternumda, internal mammaryallenfatik zincirden doğrudan yayılım yoluyla metastazlar görülebilmektedir (21). KM'lerin tanısında F-18 FDG PET, F-18 FDG-PET/BT, KS, ve F-18 NaF PET/BT'nin tanısal doğruluklarını karşılaştıran çalışmalarda tartışmalı sonuçlar alınmakla

birlikte, FDG PET'in KS'ye göre duyarlılığının osteosklerotik metastazlarda düşük, osteolitik lezyonlarda daha yüksek, buna karşılık KS'den daha özgül olduğu; F-18 NaF PET/BT'nin duyarlılığının ise her iki modaliteden daha iyi olduğu görülmektedir (22,23,24,25,26). Rong ve ark.'nın (27) 7 çalışmayı kapsayan meta-analizlerinde F-18 FDG PET/BT ve KS'nin sırasıyla duyarlılıkları %93 ve %81; özgüllükleri ise %99 ve %96 olarak bildirilmişti. Osteoblastik metastazlarda FDG tutulumun düşük oluşu, osteoblast proliferasyonuna bağlı olarak kemik matrisinde bir artış ve hücre yoğunluğunda oransal bir azalma sonucu glikolitik hızın daha düşük olmasına bağlanmaktadır (28). Ancak retrospektif çalışmalarda bazı hastalar tedavi görmüş olabileceğinden, bu durumda FDG negatif osteosklerotik lezyonlar kemik iyileşmesini temsil edebilmekte ve bu durum FDG PET'in duyarlılığını yanlış olarak düşük de gösterebilmektedir (29). FDG PET'in BT'de görüntülenemeyen metastazları saptamadaki duyarlılığı KS'ye göre yüksek olup, bu durum intertrabeküler paternli kemik metastazlarının hızla büyümesi ve hızlı glikoz metabolizmasına sahip olmasıyla açıklanmaktadır (28,30). KS, tümörü doğrudan görüntülemek yerine kemik yapısındaki dolaylı değişiklikleri değerlendirdiğinden, tedaviye yanıtı yansıtması 6 ayı bulabilir. Bu nedenle tedaviye metabolik yanıt elde edildikten sonra bile, osteoblastik aktivite gözlenebilmektedir. Tedaviye yanıt vermiş hastalarda F-18 FDG PET/BT bulguları ile semptomatik değerlendirme arasında %90 uyum varken, KS'de bu oran %40-60 oranında olmaktadır (20,31). Yakın tarihli bir çalışmada BT'deki görünümüne göre kategorize edilmeden yapılan lezyon bazlı analizde F-18 FDG PET/BT ve KS'nin duyarlılıkları sırasıyla %98,8 ve %76 olarak bulunmuş (29). Aynı çalışmada KS osteolitik metastazların sadece %51,2'sini saptayabilmiş. F-18 FDG PET/BT'nin KS'ye bir diğer üstünlüğü de iskelet sistemi dışındaki viseral metastazları saptayabilmesidir. F-18 FDG PET/BT ve KS'nin sırasıyla duyarlılıklarının %97,6 ve %89,5 ve özgüllüklerinin %100 ve %92,2 bulunduğu bir çalışmada, hastaların %38'inde daha önce bilinmeyen yumuşak doku metastazı saptanmış (32). Metastatik meme kanseri hastalarında kemik metastazlarının değerlendirilmesine yönelik olarak uygulanan KS, kontrastlı BT ve FDG PET/BT'nin tedaviye etkisini araştıran bir çalışmada, FDG PET/BT'nin KS ile karşılaştırıldığında hastaların %16'sında hastalık yönetiminde değişime yol açtığı görülmüştür (33).

Güncel NCCN kılavuzuna bakıldığında meme kanserlerinin değerlendirilmesinde KS'nin kullanımından vazgeçilmediği görülmekte; operasyon

sonrası evrelemede 4'ten fazla metastatik lenf nodu varsa öncelikle KS çekimi öneriliyor, FDG PET/BT'nin ise opsiyonel olarak uygulanabileceği söyleniyor. Aynı kılavuzda operasyon öncesi yüksek riskli hastada ve rekürrens değerlendirmelerinde KS ve F-18 NaF PET/BT'nin yapılabileceği, ancak FDG PET/BT'de metastaz bulgusu varsa bu tetkiklere gerek olmadığı bildiriliyor. Metastatik hastalıkların takibinde bazal, tedavi sonrası takiplerde ve rekürrens kuşkusunda KS öneriliyor. Genel olarak ağrı ve alkalin fosfataz yüksekliği olan hastalarda KS önerilmektedir. FDG PET ya da PET/BT ise evre I, II ve operabl III'te önerilmiyor. Asemptomatik hastada takipte ne PET ne de KS önerilmiyor (34).

Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde insidansı en yüksek olan malignitedir (35). Metastatik prostat kanseri olgularının %90 kadarında kemik tutulumu görülmektedir (36). Oligometastatik hastalıklarda malign hücrelerin, daha az agresif davranışla birlikte sınırlı bir metastatik kapasiteye sahip olduğu öteden beri bilinmekte olup, tedavi yaklaşımlarında değişikliğe yol açan bu durumun görüntüleme yöntemleriyle saptanması önemlidir (37). Prostat kanserli hastalarda, kemik metastazlarının litikten çok osteoblastik olma eğiliminde olması ve yüksek duyarlılığı nedeniyle KS ilk sırada kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir (38). Ancak düşük prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde KS'nin duyarlılığı azalmakta olup, bir meta-analizde KS'nin PK'de metastaz saptama oranları PSA'sı 10, 10<PSA<20 ve PSA'sı >20 olan hastalarda sırasıyla %3,5, %6,9 ve %41,8 olarak bulunmuştu (Şekil 1) (39). Yakın zamana kadar kılavuzlarda orta ve yüksek risk PK hastalarında evreleme ve biyokimyasal rekürrens (BKR) için MR, BT ve KS önerilmekteydi ancak PK hastalarında metastaz saptanmasına yönelik yeni moleküler görüntüleme problemlerinin geliştirilmesi bu alanda paradigma değişikliğine yol açmaktadır (40,41). Özellikle asemptomatik ve PSA düzeyi düşük hastalarda KS ve BT'nin tanısal etkinliği düşük olabilmektedir (42). Uzun süreli takip edilen PK hastalarında KS ve BT'nin negatif öngörü değeri sadece %22 olarak bulunmuştur (43). F-18 NaF PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün KS'ye üstünlüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır (44,45).

Kitajima ve ark. (46) tarafından yapılan çalışmada kemikte nüks tespiti için duyarlılık ve özgüllük kolin-PET/BT için sırasıyla %81,3 ve %98,7 ve MR için %87,5 ve %96,2 olarak bulunmuştur. FDA tarafından da PK'lerde kullanımı onaylanan Kolin PET/BT'nin KS ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllüğünün daha

yüksek olduğu görülmüştür (47,48).

Yakın tarihli bir metaanalizde prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarının saptanmasında, Ga-68 PSMA PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğü %97 ve %100, KS'nin ise %86 ve %87 olarak bildirilmiştir (49). Uprimny ve ark.'nın (50) yaptığı bir çalışmada ise 16 PK hastasında Ga-68 PSMA-11 PET/BT, F-18 NaF PET/BT'de saptanan metastatik kemik lezyonlarının sadece %75'ini görüntüleyebilmiştir. Bu alandaki çalışmalar sınırlı olmakla birlikte PSMA ve NaF PET/BT, biyokimyasal nüks saptanan prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarını saptamada karşılaştırılabilir ve yüksek tanısal doğruluklar göstermektedir. Her iki yöntemin de MR'den önemli ölçüde daha iyi tanısal performansına sahip olduğu görülmektedir (51).

Konvansiyonel KS ve BT ile metastaz saptanmayan ancak PSA yüksekliğiyle birlikte progresyon saptanan kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında antiandrojen tedaviye yanıt görülmesi, bu görüntüleme modalitelerinin yeterince hassas olmayabileceğini göstermektedir (52,53).

Ayrıca oligometastatik hastalıkta sistemik tedavi yerine lokal ablatif tedavi uygulamanın yeterli olacağına ilişkin görüşlerin bulunması, olası sistemik hastalığın gözden kaçırılmamasının önemini artırarak, görüntüleme yöntemlerinin negatif öngörü değerlerinin yüksek olmasını gerektirmektedir (54,55).

KS, özgüllüğünün düşük oluşu ve biyokimyasal yanıt alınmasına rağmen osteoblastik aktivitenin devam etmesi nedeniyle tedavi cevabı değerlendirmesinde çok etkin olamamaktadır. KS, tedaviye yanıtı belirlemekten çok, erken dönemde progresyonun olup olmayışı, ya da yeni lezyon oluşup oluşmadığının belirlenmesinde yarar sağlamaktadır (35).

Fanti ve ark. (55), tedaviye yanıtı değerlendirmek için metastatik hastalığı olan hastalarda herhangi bir lokal ve sistemik tedaviden önce ve sonra PSMA PET/BT kullanılabileceğini, ancak hormona duyarlı PK'de sistemik tedaviye başlandıktan sonraki 3 ay içinde yapılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.

Yakın zamanda, Avrupa Nükleer Tıp Derneği (*European Association of Nuclear Medicine - EANM*) Fokus 1 toplantısında gerçekleştirilen multidisipliner bir uluslararası uzmanlar panelinde, KS ve BT, bu yöntemlerin çoğu klinik kılavuzda hala büyük ölçüde yer almasına rağmen, uzmanlar tarafından hastaların çoğunluğu için tavsiye edilmedi (56).

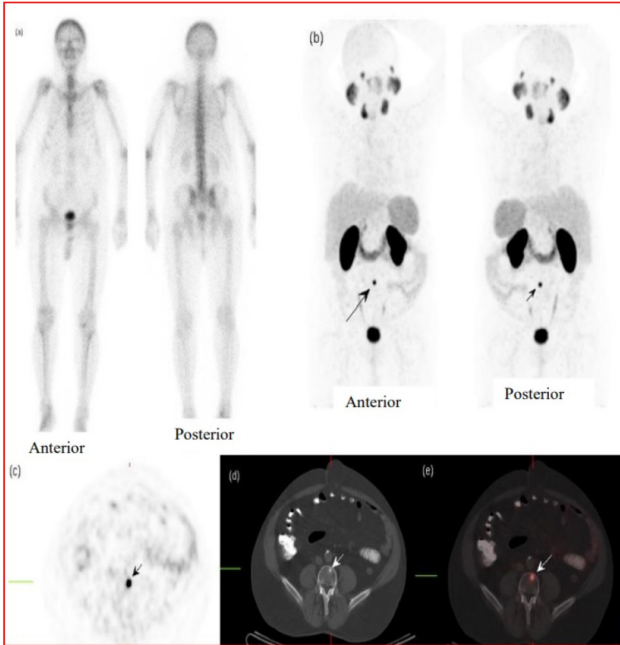
Güncel NCCN kılavuzunda da orta, yüksek ve çok yüksek risk grubunda konvansiyonel Tc-99m MDP KS

ile görüntüleme yapılıp, kuşkulu lezyon saptananlarda BT, MR, F-18 NaF, C-11 Kolin, F-18 fluciclovin, Ga-68 PSMA ya da F-18 piflufolastat PSMA ile PET/BT ya da PET/MR çekilebileceği söyleniyor. Bununla beraber hem ilk evreleme hem de BKR'de, duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek oluşundan dolayı PSMA PET PET/BT ya da PET/MR öncesi konvansiyonel PSMA PET görüntüleme (BT, MR) ve KS yapılmasına gerek olmadığı da belirtiliyor. Aynı kılavuzda sistemik tedavinin klinik yararını değerlendirmek için tedavi sonrası KS'de flare fenomenine bağlı yanlış pozitiflikler görülebileceğinden ilk KS'den 8-12 hafta sonra tekrar çekim yapılması uygun olacağı belirtiliyor (57).

Tiroit Kanseri

Tiroit kanseri, kanser insidansı açısından sekizinci sırada olmasına rağmen, kemik metastazları insidansında meme kanseri ve prostat kanserinden sonra (58) üçüncü sırada yer almaktadır. Diferansiye tiroit kanserli (DTK) tüm hastaların %2-13'ünde KM görülür. Kemik, DTK'de

ikinci en yaygın uzak metastaz bölgesini temsil eder (59). DTK'nın kemik metastazları çoğunlukla litik olup, aksiyal iskelet; özellikle vertebral kolon ve pelvis, en sık tutulan bölgelerdir. Foliküler tiroit kanserinin KM yapma oranı %7-28 olup, yayılımının daha çok hematojen yolla olmasına bağlı olarak, %1-7 oranında KM yapan papiller tiroit kanserine göre daha yüksektir. Yaş ortalamaları 57 (15-80) olan DTK'ye bağlı kemik metastazlı bir grup hastada 5 yıllık takip süresi boyunca ölüm oranı %67 idi. Dikkat çekici bir şekilde, KM olan bu hastaların %78'inde takip sırasında en az bir kez kemikle ilgili bir komplikasyon gelişmişti (60). Yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle DTK'lı hastalarda tanısal görüntüleme önem kazanmaktadır. Litik bir lezyonun direkt radyografide görüntülenebilmesi için %30-50 lokal demineralizasyon gerektiğinden, bu tetkikin DTK kemik metastazlarının değerlendirilmesinde kullanımı sınırlı olmaktadır (8). Tc-99m MDP KS, litik lezyonlarda osteoblastik aktivite tutulumunun olmayışı ve yüksek yanlış pozitiflik oranları nedeniyle DTK hastalarının KM açısından takibinde sınırlı etkinliğe sahiptir (61,62). Qiu ve ark.'nın (62) yaptıkları bir çalışmada, DTK'ye bağlı KM'lerin saptanmasında Tc-99m MDP KS, I-131 SPECT/BT, F-18 FDG PET/BT'nin sırasıyla duyarlılıkları %72,64, %92,45, %85,85; özgüllükleri ise %73,81 %97,62 %88,10 olarak bulunmuştur. Tanısal I-131 TV görüntüleme çalışmaları yeterince duyarlı olmamaktadır, ancak radyoaktif iyot (RAI) tedavisi sonrası yapılan tüm I-131 TV görüntülemelerin özellikle lezyon bazlı analizlerde FDG PET/BT ve Tc-99m MDP KS'ye belirgin üstünlüğü olduğu görülmektedir. Tüm vücut MR, farklı malignitelerin kemik metastazlarını değerlendirmede; kemiğin medüller bileşenini ve hastalığın intraosseöz ve kemik dışı yayılımını detaylandırmadaki üstünlüğü sayesinde etkin bir yöntemdir. Farklı kanser türlerindeki hastalar üzerinde yapılan bir araştırma, tüm vücut MR'ın (%91 tanısal doğruluk) kemik metastazlarını saptamada FDG PET/BT'den (%78 tanısal doğruluk) üstün olduğunu göstermiştir (63). Ayrıca difüzyon ağırlıklı tüm vücut MR (MR DWI) son yıllarda kemik metastazlarının saptanmasında umut vadeden yöntemlerden biri olmuştur. Sakurai ve Kawai (64) 23 kemik metastazlı DTK hastasında yaptıkları çalışmalarında tüm vücut MR DWI, DWI olmadan MR ve FDG PET/BT'nin metastaz saptamadaki duyarlılıklarını sırasıyla %82, %64 ve %79 olarak buldular. Nagamachi ve ark. (65) ise 70 hastada yaptıkları çalışmalarında hasta bazlı analizde Tc-99m MDP KS, FDG PET/BT ve tüm vücut MR DWI'nin duyarlılıklarını sırasıyla %67,1, %84,2, %57,6 olarak bildirdiler. FDG PET/BT'nin diferensiyasyonu bozulmuş, I-131 tutulumunun



Şekil 1. Altmış üç yaşında, Gleason skoru 4+4, PSA değeri 0,47 ng/mL olan, prostat kanseri hastasının kemik sintigrafisinde metastaz kuşkulu bir lezyon saptanmazken (a), Ga-68 PSMA PET/BT MIP görüntüsünde (b) ve transvers kesitlerde (c), (d), (e) lomber vertebrada kemik metastazı (siyah ok) izlendi. BT kesitlerinde (d) lezyonun sklerotik (beyaz ok) olduğu görüldü (Dr. Ömer Özsarç'ın izniyle)

PSA: Prostat spesifik antijen, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MIP: Maksimum yoğunlukta projeksiyon

azaldığı metastazlarda, “flip-flop fenomeni” oluşturacak şekilde daha fazla tutulum gösterdiği bilinmektedir (66). Ito ve ark.’nın (61) yaptıkları çalışmada, DTK’lı hastalarda kemik metastazlarının saptanma oranı F-18 FDG PET ve Tc-99m MDP KS için sırasıyla %84,7 ve %78 olarak bulunmuştu. 2015 ATA DTK kılavuzuna göre RAI görüntülemesi negatif olup serum Tg düzeyleri >10 ng/mL üzerinde olan hastalarda F-18 FDG PET/BT çekimi önerilmektedir (67).

İyi diferansiye DTK’lerde Ga-68 DOTA’nın etkinliği üzerine sınırlı sayıda çalışma mevcut olup kemik metastazlarının değerlendirilmesindeki rolünü anlamaya yönelik yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır (68). NCCN kılavuzunda medüller tiroid kanser hastalarında Ga-68 DOTATATE çekimi yapılması, bulunamıyorsa Tc-99m MDP KS ya da MR çekilmesi önerilmekte olup, KS çekimi iyi diferansiye tiroid kanserleri için önerilmemektedir (69). F-18 NaF PET/BT’nin farklı kanser türlerinde kemik metastazlarının saptanmasında standart Tc-99m MDP KS’ye göre tanısız üstünlüğüne dair giderek artan veriler bulunmaktadır (70). KM olan DTK’li hastalarda yapılan bir çalışmada hasta bazlı analizde; F-18 NaF PET/BT, F-18 FDG PET/BT ve Tc-99m MDP’nin metastaz saptamadaki duyarlılıkları sırasıyla %100, %88,9 ve %75, olarak bulunmuştu (71). Freudenberg ve ark.’nın (72) metastatik DTK hastalarında yaptıkları bir diğer çalışmada, lezyona dayalı değerlendirmede, BT, I-124 PET ve kombine I-124 PET/BT görüntülemenin duyarlılıkları sırasıyla %56, 87 ve %100 olarak bulunmuştu. Aynı çalışmada I-131 TV taramada lezyon saptama oranı %83 olarak bulunmuştu. Yakın tarihli bir meta-analiz de I-124 PET/BT’nin RAI tutan metastatik DTK lezyonlarının saptanmasında oldukça hassas bir görüntüleme yöntemi olduğunu doğrulamakta, dahası I-124 PET/BT’nin tedavi sonrası I-131 taramalarında gösterilemeyen bazı yeni lezyonları da saptadığını göstermektedir (73).

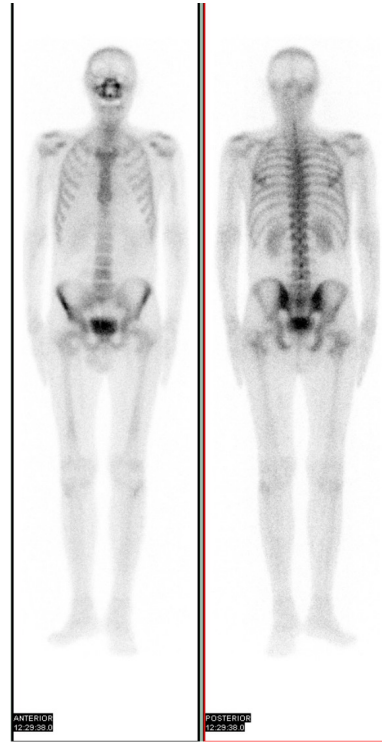
Baş-boyun Kanseri

Baş-boyun kanserlerinde (BBK) iskelet sistemi, akciğerden sonra ikinci sıklıkta uzak metastaz görülen bölgedir (74). BBK hastalarında 45 yaşın altında olmak, tümörün yerleşim yerinin nazofarenks olması ve iskelet sistemi dışında uzak metastaz olması, KM varlığını ön gördüren faktörler olarak tanımlanmaktadır (74). İskelet sisteminde KM’nin tek bir tane olmasının, uzun genel sağkalım göstergesi olduğu bildirilmiştir (75). Geçmişte BBK kaynaklı KM araştırmaları KS’ye dayalı olarak yapılmış olup insidansı düşük (%1,3) olarak bildirilmiştir (76). Ancak FDG PET/BT’nin BBK’nin

yeniden evrelemesinde kullanılması, gizli KM’lerin saptanmasına olanak tanımaya başlamış ve bu erken saptama, sıklıkla tedavi kararında değişikliğe yol açmıştır (77). Al-Bulushia ve Abouzied (78) yaptıkları bir çalışmada BBK hastalarında KM saptamada genel duyarlılık, özgüllük ve doğruluk F-18 FDG PET/BT için %100 ve KS için sırasıyla %88, %98 ve %96 idi. Dokuz çalışmayı içeren bir meta-analizde FDG PET/BT’nin duyarlılık ve özgüllüğü %85 ve %98 ve KS’nin ise %55 ve %98 olarak bulundu (79). Bir diğer çalışmada, lezyon bazlı analizde PET/BT’nin duyarlılığı %70, KS’nin ise %42 olarak bulunmuştu. Ancak aynı çalışmada hasta bazlı analizde PET/BT’nin duyarlılık ve özgüllüğü %60 ve %100, KS’nin ise %66,7 ve %85,0 olarak bulunmuş ve iki modalite arasında doğruluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmişti (80) (Şekil 2 ve Şekil 3).

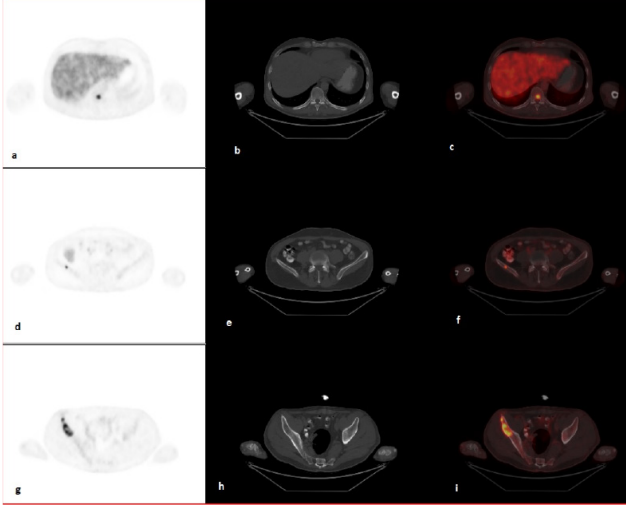
Renal Hücreli Karsinom

Renal hücreli karsinomada (RHK) primer lezyonla sınırlı hastalıkta nefrektomi yapıldıktan sonra bile,



Şekil 2. Baş boyun yassı hücreli karsinomu tanısıyla takip edilmekte olan 41 yaşındaki erkek hastada yeniden evreleme amaçlı çekilen Tc-99m MDP kemik sintigrafisinde patolojik aktivite tutulumu izlenmemektedir

MDP: Metilen difosfonat



Şekil 3. Şekil 2'de'de kemik sintigrafisi görülen hastanın eş zamanlı F-18 FDG PET/BT çalışmasında dorsal vertebrada (a, b, c), sağ iliak kemikte (d, e, f) ve sağ iliak kanatta (g, h, i) metastazla uyumlu hipermetabolik odaklar izlendi

FDG: Florodeoksiglukoz, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

hastaların %30'dan fazlasında sıklık sırasına göre akciğer, kemik, deri, karaciğer ve beyine metastaz gelişmektedir (81). Primer RHK'nin değerlendirilmesi için FDG PET/BT'nin rolü oldukça sınırlı kabul edilir. F-18 FDG PET/BT'nin primer RHK'nin değerlendirilmesindeki duyarlılığı yüksek değildir (82,83). Bir meta-analizde, FDG PET veya PET/BT'nin primer RHK'nin saptanmasındaki duyarlılığı %62 olarak bildirilmiştir (84). Kang ve ark. (85) FDG PET'in, RHK'nin metastatik lezyonları için primer tümörlerden çok daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır. Wu ve ark.'nın (86) yaptığı çalışmada RHK'nin kemik metastazlarının tanısında FDG PET'in tanısal duyarlılığı %100 ve doğruluğu %100 iken, KS'nin sırasıyla %77,5 ve %59,6 olarak bulunmuş. RHK metastazlarının çoğunlukla litik oluşu KS'nin duyarlılığının düşük olmasını açıklamaktadır. Ancak bu bulgulara rağmen tanı ve evrelemede F-18 FDG PET/BT'nin güncel kılavuzlarda yer bulmadığı görülmektedir. Avrupa Üroloji Birliği (*European Association of Urology - EAU*) FDG PET/BT ve KS'nin sınırlı özgülük ve duyarlılıkları nedeniyle RHK takibinde rutin olarak kullanılmasını önermemekte, sadece KS'nin kuşkulu laboratuvar, klinik bulgu ve semptomlar oluşması halinde kullanılabileceğini söylemektedir (87). NCCN kılavuzunun 2022.4. versiyonunda; ilk tanı aşamasında klinik gerektiyorsa KS'nin yapılabileceğini, takipte ise ağrı yakınması ya da alkalen fosfataz yüksekliği bulunması durumunda da

KS'nin tercih edilebileceğini bildirilmiştir. Ayrıca aynı kılavuzda evre IV hastalıkta başlangıçta bazal ve takip sırasında semptomlara göre KS'yi önermişler. FDG PET/BT ne tanı ne de takip aşamasında NCCN tarafından önerilmemiştir (88).

Sonuç

F-18 FDG PET/BT tümöre özgü metabolik görüntüleme yöntemi olarak osteolitik metastazların saptanmasında KS'den daha etkilidir. Osteosklerotik metastazlarda KS'nin daha duyarlı olduğu durumlar olsa da PET/BT'nin BT komponentindeki sklerotik görünümle metastazlar saptanabilmektedir. Ayrıca FDG PET/BT'nin yumuşak doku ve viseral metastazları da göstermesi ayrı bir avantajıdır.

Akciğer kanserlerinde PET/BT'nin duyarlılığının KS'ye eşit ya da daha yüksek, özgülüğünün ise belirgin olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında ise KM'leri değerlendirmek için PET/BT'nin bulunamadığı durumlarda KS'nin tercih edilebileceği söylenmektedir.

Meme kanserlerinin KM'lerinin saptanmasında NCCN tarafından KS halen önerilmekle birlikte PET/BT'nin duyarlılık ve özgülüğü KS'den yüksektir. Kemik metastazlarının tedaviye cevabını değerlendirmede KS'nin yeri yoktur. F-18 NaF-PET/BT her iki modaliteden daha duyarlıdır.

Prostat kanseri hastalarında Ga-68 PSMA PET/BT, F-18 NaF PET/BT'nin tanısal duyarlılıkları birbirine benzer düzeyde olup, her ikisi de KS'den üstün bulunmuştur. Ülkemizde sosyal güvenlik kurumunun Ga-68 PSMA PET/BT çalışmalarının geri ödemesinin yapılabilmesi için öncesinde KS'de kuşkulu lezyon görülmüş olması koşulu bulunmaktadır, ancak uygulamada Ga-68 PSMA PET/BT'nin KS'ye belirgin üstünlüğü mevcut olup, NCCN kılavuzunda da belirtildiği gibi BKR durumlarında PSMA-PET PET/BT öncesi konvansiyonel anatomik görüntüleme ya da KS yapılmasına gerek bulunmamaktadır.

Litik metastazlarda KS'nin etkinliği düşük olup, bu tarz metastaz yapan DTK'lerde tedavi sonrası I-131 TV görüntüleme ve F-18 FDG PET/BT tercih edilen yöntemler olmaktadır. RHK hastalarında sınırlı özgülük ve duyarlılıkları nedeniyle FDG PET-BT ve KS'nin rutin olarak kullanılması önerilmemektedir, sadece klinik oluşması halinde KS kullanılabilir.

Baş boyun tümörlerinin KM'lerinin saptanmasında F-18 FDG PET/BT tek başına yeterli olup, KS'ye gerek duyulmamaktadır.

Kaynaklar

1. Antoniou A, Chaudhry MA, Davila D. Evaluation of Osseous Metastasis in Bone Scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2015;45:3-15.
2. Isaac A, Dalili D, Dalili D, Weber MA. State-of-the-art imaging for diagnosis of metastatic bone disease. *Radiologe* 2020;60 (Suppl 1):S1-S16.
3. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:365-378.
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12:6243-6249.
5. Van de Ven S, van den Bongard D, Pielkenrood B, et al. Patient-Reported Outcomes of Oligometastatic Patients After Conventional or Stereotactic Radiation Therapy to Bone Metastases: An Analysis of the PRESENT Cohort. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2020;107:39-47.
6. Paget S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-573.
7. Roodman DG, Silberman R. Mechanisms of osteolytic and osteoblastic skeletal lesions. *Bonekey Rep* 4 2015;4 (Article number: 753):1-7.
8. Mettler FA, Guiberteau MJ. Skeletal system. In: *Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 7th Edition*. Mettler FA, Guiberteau MJ. Philadelphia: ELSEVIER 2019:247.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
10. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:729-736.
11. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57:229-232.
12. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940;112:138.
13. Shehab D, Elgazzar AH. Musculoskeletal system. In: *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine Second Edition*. Elgazzar AH. Berlin:Springer 2006;192.
14. Nakamoto Y, Cohade C, Tatsumi M, Hammoud D, Wahl RL. CT appearance of bone metastases detected with FDG PET as part of the same PET/CT examination. *Radiology* 2005;237:627-634.
15. Chang MC, Chen JH, Liang JA, et al. Meta-analysis comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. *Acad Radiol* 2012;19:349-357.
16. Liu T, Xu JY, Xu W, Bai YR, Yan WL, Yang HL. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best?--a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:350-358.
17. Ak I, Sivrikoz MC, Entok E, Vardareli E. Discordant findings in patients with non-small-cell lung cancer: absolutely normal bone scans versus disseminated bone metastases on positron-emission tomography/computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:792-796.
18. NCCN Guidelines: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2022.
19. NCCN Guidelines: Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022.
20. Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:3753.
21. Even-Sapir E. Imaging of malignant bone involvement by morphologic, scintigraphic, and hybrid modalities. *J Nucl Med* 2005;46:1356-1367.
22. 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;16:3375-3379.
23. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, et al. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with Tc99m-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001;22:875-879.
24. Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of 18F-fluoride PETCT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: A comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol* 2013;31:262-269.
25. Pires AO, Borges US, Lopes-Costa PV, Gebrim LH, da Silva BB. Evaluation of bone metastases from breast cancer by bone scintigraphy and positron emission tomography/computed tomography imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;180:138-141.
26. Liu T, Cheng T, Xu W, Yan WL, Liu J, Yang HL. A meta-analysis of F-18 FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with breast cancer. *Skeletal Radiol* 2011;40:523-531.
27. Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of 18FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis *Surg Oncol* 2013;22:86-91.
28. Nakai T, Okuyama C, Kubota T, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:1253-1258.
29. Hansen JA, Naghavi-BehzadID, GerkeID O, et al. Diagnosis of bone metastases in breast cancer: Lesion-based sensitivity of dual-time point FDG-PET/CT compared to low-dose CT and bone scintigraphy. *PLoS One* 2021;16:e0260066.
30. Yamaguchi T, Tamai K, Yamato M, Honma K, Ueda Y, Saotome K. Intertrabecular pattern of tumors metastatic to bone. *Cancer* 1996;78:1388-1394.

31. Hayashi N, Costelloe CM, Hamaoka T, et al. A prospective study of bone tumor response assessment in metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2013;13:24-30.
32. Caglar M, Kupik O, Karabulut E, Høilund-Carlse PF. Detection of bone metastases in breast cancer patients in the PET/CT era: Do we still need the bone scan? *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:3-11.
33. Van Es SC, Velleman T, Elias SG, et al. Assessment of Bone Lesions with (18)F-FDG-PET Compared to (99m)Technetium Bone Scintigraphy Leads to Clinically Relevant Differences in metastatic Breast Cancer Management. *J Nucl Med* 2021;62:177-183.
34. NCN guideline: Breast cancer version 2.2022.
35. Turpin A, Girard E, Baillet C et al. Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review. *Front Oncol* 2020;10:1-15.
36. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000;31:578-583.
37. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
38. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent *Eur Urol* 2021;79:243-262.
39. Suh CH, Shinagare AB, Westenfield AM, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, Kim KW. Yield of bone scintigraphy for the detection of metastatic disease in treatment-naive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2018;73:158-167.
40. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618-629.
41. Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1119-1134.
42. Rouviere O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254-1266.
43. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al, Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417-428.
44. 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;47:287-297.
45. Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M, Krause BJ. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:181-191.
46. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med* 2014;55:223-232.
47. Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2010;24:485-492.
48. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503-1513.
49. Zhao R, Li Y, Nie L, Qin K, Zhang H, Shi H. The meta-analysis of the effect of 68Ga-PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan. *Medicine* 2021;100:1-7(e25417).
50. Uprimny C, Svirydenka A, Fritz J, et al. Comparison of [68 Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT with [18 F]NaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1873-1883.
51. Zacho HD, Nielsen JB, Afshar-Oromieh A, et al. Prospective comparison of (68)Ga-PSMA PET/CT, (18)F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1884-1897.
52. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-1418.
53. Ware RE, Williams S, Hicks RJ. Molecular Imaging of Recurrent and Metastatic Prostate Cancer *Semin Nucl Med* 2019;49:280-293.
54. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-453.
55. Fanti S, Goffin K, Hadaschik BA et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:469-476.
56. Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol* 201;19:e696-708.
57. NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 3.2022 - January 10, 2022.
58. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;12(Suppl 1):S9-10.
59. Muresan MM, Olivier P, Leclère J, et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:37-49.
60. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2433-2439.
61. Ito S, Kato K, Ikeda M, et al. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *2007 J Nucl Med* 48:889-895.

62. Qiu ZL, Xue YL, Song HJ, Luo QY. Comparison of the diagnostic and prognostic values of 99mTc-MDP-planar bone scintigraphy, 131I-SPECT/CT and 18F-FDG-PET/CT for the detection of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2012;33:1232-1242.
63. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2007;17:939-949.
64. Sakurai Y, Kawai H. Supplemental value of diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) technique to whole-body magnetic resonance imaging in detection of bone metastases from thyroid cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:297-305.
65. Nagamachi, S, Wakamatsu, H, Kiyohara, 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;29:413-422.
66. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131 uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37:1468-1472.
67. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
68. Ocak M, Demirci E, Kabasakal L, et al. Evaluation and comparison of Ga-68 DOTA-TATE and Ga-68 DOTA-NOC PET/CT imaging in well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34:1084-1089.
69. NCCN guideline version 3.2021 Thyroid carcinoma.
70. Jadvar H, Desai B, Conti PS. Sodium 18F-fluoride PET/CT of bone, joint, and other disorders *Semin Nucl Med* 2015;45:58-65.
71. Ota N, Kato K, Iwano S, et al. Comparison of 18F-fluoride PET/CT, 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: A pilot study. *Br J Radiol* 2014;87:1-8(20130444).
72. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of (124)I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2004;14:2092-2098.
73. Santhanam P, Taieb D, Solnes L, Marshdeh W, Ladenson PW. Utility of I-124 PET/CT in identifying radioiodine avid lesions in differentiated thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:645-651.
74. Theerakulpisut D, Wongsurawat N, Supakalin N, Somboonporn C. Multiple Regression Analysis of Predictors of Bone Scintigraphy Positivity in Patients with Head and Neck Cancers. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52:62-68.
75. Sakisuka T, Kashiwagi N, Doi H, et al. Prognostic factors for bone metastases from head and neck squamous cell carcinoma: A case series of 97 patients. *Mol Clin Oncol* 2021;15:246.
76. Pietropaoli MP, Damron TA, Vermont AI. Bone metastases from squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2000;75:136-141.
77. Basu D, Siegel BA, McDonald DJ, Nussenbaum B. Detection of Occult Bone Metastases From Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Impact of Positron Emission Tomography-Computed Tomography With Fluorodeoxyglucose F 18 *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;33:801-805.
78. Al-Bulushia NK, Abouzi ME. Comparison of 18F-FDG PET/CT scan and 99mTc-MDP bone scintigraphy in detecting bone metastasis in head and neck tumors *Nuclear Medicine Communications* 2016;37:583-588.
79. Yi X, Fan M, Liu Y, Zhang H, Liu S. 18FDG PET and PET-CT for the detection of bone metastases in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 2013;57:674-679.
80. Yang Z, Zhang Y, Shi W, et al. Is 18F-FDG PET/CT more reliable than 99mTc-MDP planar bone scintigraphy in detecting bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma? *Ann Nucl Med* 2014;28:411-416.
81. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999;161:381-386.
82. Nakanishi Y, Kitajima K, Yamada Y, et al. Diagnostic performance of (11)C-choline PET/CT and FDG PET/CT for staging and restaging of renal cell cancer. *Ann Nucl Med* 2018;32:658-668.
83. Özülker T, Özülker F, Özbek E, Özpaçacı T. A prospective diagnostic accuracy study of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in the evaluation of indeterminate renal masses. *Nucl Med Commun* 2011;32:265-272.
84. Wang HY, Ding HJ, Chen JH, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2012;12:464-474.
85. Kang D, White RL Jr, Zuger J, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:1806-1809.
86. Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas – a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:503-506.
87. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
88. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1440> Kidney Cancer version 4, 2022.



Multipl Miyelom: Sintigrafiden PET/BT'ye Geçiş ve Fonksiyonel Görüntülemenin Önemi

Multiple Myeloma: From Scintigraphy to PET/CT and Importance of Functional Imaging

© Gözde Dağlıöz Görür¹, © Türkay Hekimsoy²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Münih Teknik Üniversitesi, Klinikum rechts der Isar, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Münih, Almanya

Öz

Bu derlemede, multipl miyelom ve diğeri plazma hücre diskrazilerinde, başta pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin, tanı ve izlemede kullanımlarının ve güncel kılavuzlardaki yerlerinin anlatılması amaçlanmıştır. Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin hem klinik gidişatı öngörmeye hem de tedavi yanıtını değerlendirmede giderek artan önemi vurgulanmıştır. **Anahtar Kelimeler:** Multipl miyelom, PET/BT, smoldering multipl miyelom, tüm vücut düşük doz BT, tüm vücut MR

Abstract

In this review, it is aimed to explain the use of imaging methods, especially positron emission tomography/computerized tomography, their use in diagnosis and follow-up, and their place in current guidelines in multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. The increasing importance of functional imaging methods in both predicting the clinical course and evaluating the treatment response has been emphasized.

Keywords: Multiple myeloma, PET/CT, smoldering multiple myeloma, whole body low dose CT, whole body MR

Giriş

Multipl miyeloma (MM) en sık plazma hücre diskrazisidir. Kemik iliğindeki plazma hücrelerinin otonom çoğalması ve monoklonal immünoglobulinler (M komponenti) ve/veya immünoglobulinlerin kappa veya lambda hafif zincirlerinin aşırı üretimi ile karakterizedir. Kemik ve kemik iliği en sık tutulan bölgelerdir (1).

MM tüm kanserlerin %1'ini ve hematolojik kanserlerin %10'unu oluşturur. Hastaların %85'i 65 yaşından büyük iken sadece %2'si 40 yaşın altındadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir. Genetik kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir. Özellikle siyah ırkta diğeri ırklara oranla daha fazla görülmektedir. Beş yıllık genel sağkalım yaklaşık %50 civarındadır. Ancak tedavide

yaşanan pek çok olumlu gelişmeye rağmen MM halen kür elde edilebilen bir hastalık değildir.

Hastaların neredeyse tamamında, MM tanısı konulmadan önce asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gammopati (*Monoclonal gammopathy of undetermined significance* - MGUS) ve smoldering MM (sessiz-sinsi miyelom) mevcut olduğu kabul edilmektedir. MM'nin erken evrelerinde kemik iliğindeki monoklonal plazma hücreleri MGUS'de %10'un altında, smoldering MM'de %10'un üstünde olup, bunlara eşlik eden serum ve/veya idrarda monoklonal protein saptanması ile tanı konur. Bazen sistemik hastalık belirtileri olmadan klonal plazma hücrelerinin tek bir kemik veya yumuşak doku alanında akümüasyonu olan plazmasitom MM'nin öncü bulgusu olabilmektedir (2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Gözde Dağlıöz Görür, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

E-posta: gozdedaglioz@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1430-0341

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

MM'nin ana semptomları hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi, kemik hastalığı (CRAB) ile özetlenmiş olup end-organ hasarını göstermektedir. Hiperkalsemi (C) ve kemik hastalığı (B) osteoklastların aşırı aktivasyonu, böbrek yetmezliği (R) genellikle monoklonal hafif zincirlerin böbrekleri etkilemesi, anemi (A) ise kemik iliğinin tümör hücreleri tarafından işgali sonucu olmaktadır (3). CRAB kriterlerinden B, görüntülemelerle saptanan 1 veya daha fazla litik lezyon olarak tanımlanmıştır. Hastaların neredeyse tamamında gelişen kemik hastalığı yaşam kalitesini sıklıkla bozmakla birlikte morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Bu nedenle kemik tutulumunun derecesi ve kemik hasar düzeyinin belirlenmesi önemlidir.

MM tanı kriterleri 2014 yılında Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) tarafından revize edilmiştir (3). CRAB bulgularına üç yeni belirteç eklenmiş (SLiM - kemik iliğinde %60'ın üzerinde klonal plazma hücre varlığı, serbest hafif zincir oranının (FLC ratio) 100'ün üzerinde olması ve tüm vücut manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde birden fazla 5 mm veya daha büyük odaksal lezyon varlığı) ve tedavi gerektiren miyelomu tanımlayan bulgular bütününe miyelom tanımlayıcı olaylar adı verilmiştir.

2014 yılında revize edilene dek kemik tutulumunun belirlenmesinde kemik survey kullanılırken, bu tarihten sonra kesitsel görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmiştir. Hastaların yaklaşık %60'ında kemik ve kemik iliği tutulumu homojen olmayıp, kemik iliğine plazma hücreleri akümüasyonu ve kemik yıkımı fokal ve yamalı tarzdadır (2). Fokal lezyonlar bilgisayarlı tomografi (BT) ile belirlenen litik lezyonlardan farklı olup, görüntülenmeleri ancak MR veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile olmaktadır. Paramedüller lezyon çevre yumuşak doku tutulumu ile birlikte olan kemik yıkımını ifade etmektedir (Şekil 1). Ekstramedüller lezyon deri, karaciğer, plevra, lenfatik tutulum ve santral sinir sistemi gibi kemik iliği dışı alanlarda görülen tutulum anlamına gelmektedir (Şekil 2).

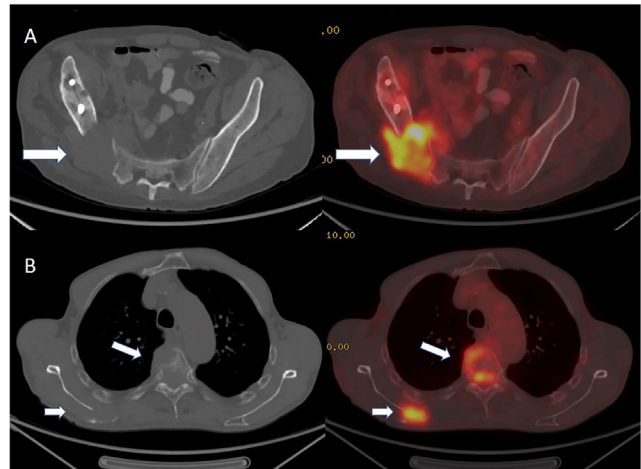
Görüntülemelerle herhangi bir patoloji saptanmasa dahi aktif MM kriterleri olan hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir. Aynı yaklaşım biyokimyasal veya klinik relaps ve progresyon için de geçerliliğini korumaktadır.

Sintigrafik Görüntüleme yöntemleri

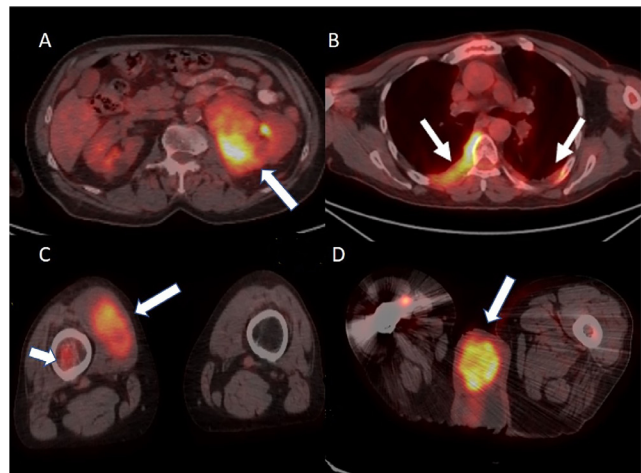
Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli difosfonatlar ile yapılan kemik sintigrafisinin MM ve soliter plazmasitomadaki yeri oldukça az olup duyarlılığı direkt grafiye oranla düşüktür. Bunun sebebi temel olarak Tc-

99m işaretli difosfonatların kemiğe alınımının osteoblastik aktiviteye dayanması ve MM'nin osteolitik lezyonlara sebep olması ile açıklanabilir. MM'de kemik sintigrafisi genellikle normal olarak izlense de hastaların %35-60'ında litik lezyonlar azalmış aktivite alanları olarak tespit edilebilir (4).

MM'nin sebep olduğu vertebral kompresyon fraktürü ya da pelvik yetmezlik fraktürü gibi komplikasyonlara



Şekil 1. Paramedüller lezyon çevre yumuşak doku tutulumu ile birlikte olan kemik yıkımını ifade etmektedir, litik kemik lezyonu ile birlikte yumuşak doku komponenti izlenir. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde sağ iliak kemik (A), torakal vertebra düzeyinde ve sağ skapulada (B) paramedüller lezyon örnekleri gösterilmiştir (oklar)



Şekil 2. Ekstramedüller lezyon kemik iliği dışı alanlarda miyelom tutulumunu ifade eder. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde farklı hastalarda biyopsi ile doğrulanmış böbrek (A), plevra (B), kas (C) ve testiste (D) ekstramedüller tutulumlar gösterilmektedir (uzun oklar). Ayrıca femurda intramedüller miyelom tutulumu (kısa ok) izlenmektedir

bağlı gelişen osteoblastik yanıt ise kemik sintigrafisinde artmış aktivite tutulum alanları olarak izlenebilir (5).

Tc-99m sestamibi (MIBI) sintigrafisi, MIBI'nın hücrelerdeki artmış metabolik aktiviteye bağlı tutulumu sayesinde MM'de kemik iliği infiltrasyonunu göstermede kullanılabilir. MIBI sintigrafisi hastalığın yaygınlığını değerlendirmede oldukça fayda sağlamakta; radyofarmasötik tutulumu, plazma hücre infiltrasyonu derecesi, monoklonal komponent miktarı, klinik durum ve hastalığın evresi ile iyi korelasyon göstermektedir (5).

MM'de kullanılacak bir diğer sintigrafik yöntem de In-111 pentetreotid kullanılarak yapılan somatostatin reseptör sintigrafisidir (SRS). *In vitro* çalışmalar miyelom hücrelerinin SSTR5 başta olmak üzere SSTR2 ve SSTR3 eksprese ettiğini göstermiştir. Yapılan çalışmalar yeni MM olgularında %44, relaps olgularda da %83 oranında SRS pozitifliği göstermiş olup tedaviye yanıt gösteren hastalarda sintigrafik bulgularda da parsiyel veya total yanıt gözlenmiştir (6).

Sintigrafik yöntemlerin MM tanı ve takibinde belirgin bir katkısı olmayıp, güncel kılavuzlarda yeri yoktur. Ancak bu yöntemlerin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi/BT teknolojisi ile birlikte yeniden gözden geçirilmesi literatüre katkı sağlayabilir.

İskelet Sisteminin Görüntülenmesi: Kemik Surveyden Kesitsel Görüntülemeye Geçiş

Düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle klinik evrelemede uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Ancak kemikte ortalama %50 bir yıkım olduğunda direkt grafide görünür hale gelebilmektedir, bu sebeple duyarlılığı düşüktür (7). Yapılan çok sayıda çalışmada tüm vücut düşük doz BT'nin (TV BT) kemik surveye oranla daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8). IMWG tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, kemik surveyi negatif olan hastaların %25,5'inde TV BT'nin pozitif olduğu görülmüştür. İki tetkik arasındaki duyarlılık farkı uzun kemiklerden ziyade vertebra ve pelvisen kaynaklanmaktadır (9,10). Yine çalışmalar TV BT'nin kranium ve kostalarda da kemik surveyden daha duyarlı olduğunu göstermiştir (11). F-18 florodeoksiglikoz (FDG) PET/BT'de direkt grafilere kıyasla daha fazla lezyon gözlenebilir ve iskelet surveyi negatif hastalarda lezyonları gösterebilir (12). Ayrıca PET/BT ekstramedüller hastalığı da dedekte edebilmektedir.

BT ile yumuşak doku komponenti olan/olmayan litik lezyonlar, diffüz osteopeni, kırıklar, nadiren de osteoskleroz görüntülenebilir. Kemik dışı lezyonlar da bazı kısıtlılıklar olmakla birlikte saptanabilir. Morfolojik

görüntüleme evreleme için uygunken tedavi yanıt değerlendirmesi için uygun değildir. Çünkü litik lezyonların görünümü tedaviye yanıt verse bile zaman içinde genellikle değişim göstermemektedir.

TV BT kavramında, görüntülemenin kraniumdan en azından tibia proksimal metafizine kadar, humerus dahil olmak üzere yapılması istenmektedir. Çekimlerin 16 kesit ve üstü BT sistemleri ile yapılması, tüp voltaj değerlerinin 120 kV/50-70 mAs veya 140 kV/14-25 mAs olması, kesit kalınlığının 2-3 mm olması, multiplanar rekonstrüksiyon yapılması (sagittal, koronal) önerilmektedir. Tüp voltaj değerleri için tam bir konsensüs yoktur, görüntü kalitesinin iyi olması koşuluyla farklı parametreler alınabilir. Oral veya IV kontrast kullanılmasına gerek yoktur. Miyelom ilişkili lezyonlar trabeküler kemikte sklerotik kenarı olmayan (tedavi edilmediği takdirde) fokal destrüktif lezyonlar olarak görülürler. Zeminde belirgin osteoporoz var ise seyrelmiş trabeküller içinde fark edilmeleri zor olabilir. Genel olarak 5 mm ve üstü lezyonların değerlendirmeye alınması önerilmektedir. Osteolitik lezyon kortekse uzanabilir veya belirgin osteolizis yapabilir. Trabeküler kemikte osteolizis dışı hipodens lezyonlar yağ içeren sarı ilik kalıntıları, küçük hemanjiyomalar, dejeneratif endplate değişiklikleri olabilir. Lezyondaki yağ oranı vizüel olarak deri altı doku dansitesi ile karşılaştırılabilir veya dansite ölçülebilir. Yağ dansitesi sadece tedavi almamış olgularda MM tutulumunu ekarte ettirmektedir. Çünkü tedavi ile iyileşen lezyonlarda kısmi veya total yağ dokuya dönüşüm görülebilir. Tedavi ile lezyon boyutunda azalma ve skleroz (periferal ve/veya santral) görülebilir.

Appendiküler iskelette, medüller kavitede miyelom tutulumları iyi sınırlı hiperdens odaklar veya diffüz hiperdens alanlar olarak görülürler. Vertebrada korteks destrüksiyonu olsun olmasın vertebral korpus kırığı olması, pedikül kırığı, fokal paravertebral veya epidural yumuşak doku kitlesi malign vertebral kırığı düşündürmelidir. Vertebral korpusta hava izlenmesi, spinal kanalda kemik fragmanları olması, paraspinal yumuşak doku kitlesinin ince olması (10 mm altı) akut osteoporotik kırığı düşündürmelidir. Vertebral korpusun %50'den fazlasının hasarlanmış olması ve/veya kostavertebral bileşke, pedikül gibi kritik alanların tutulması kırık açısından yüksek risk içermektedir (13).

MM'ye bağlı kemik hastalığının tanısında IMWG TV BT veya PET/BT önermektedir (2,13). Ancak teknik imkansızlıklar, maddi yetersizlik gibi durumlarda tanı için kemik survey yapılabilir. BT komponenti uygun şekilde çekilmiş olmak kaydı ile PET/BT, TV BT yerine kullanılabilir.

Tüm vücut MR (TV MR) bazı durumlarda önerilmektedir. Mevcut MR tüm vücut görüntülemeye

teknik olarak uygun değilse, alternatif olarak spinal ve pelvik MR'ın birlikte çekilmesi kabul edilebilmektedir.

Kemik iliğinin Görüntülenmesi: PET/BT ve TV MR

Hastaların çoğunda kemik iliği tutulumu homojen değildir. Bu sebeple iliak kemikten ve sternumdan körlemesine alınan kemik iliği örnekleme hastalığın durumu hakkında her zaman doğru bilgi vermeyebilir. PET/BT ve TV MR tüm kemik iliğinin tutulmadığı durumlarda, hastalık yayılımı ve aktivitesinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır.

PET/BT focal lezyon viabilitesini göstermede MR'a göre üstünken, diffüz kemik iliği tutulumunu göstermede MR üstün bulunmuştur (14). Kemoterapiden veya growth faktörler uygulanmasından sonra görülebilen kemik iliği hiperplazisi PET/BT'de daha belirgin olmak üzere her iki teknikte de yanlış pozitif sonuçlara sebep olabilmektedir (Şekil 3). MM hastalarında sıklıkla görülen anemide, kemik iliği FDG tutulumu reaktif olarak artmış bulunabilir. Bu da özellikle litik olmayan küçük hipermetabolik lezyonların gözden kaçmasına sebep olabilir.

Fokal myelomatöz lezyonların bası etkileri MR ile değerlendirilebilmektedir. Tedavi yanıt değerlendirmede ise MR genel olarak uygun kabul edilmemektedir (15). MR görüntülemeye diffüzyon ağırlıklı sekansın da eklenmesi önerilmektedir. Kontrast verilmesi önerilmemektedir.

F-18 FDG PET/BT

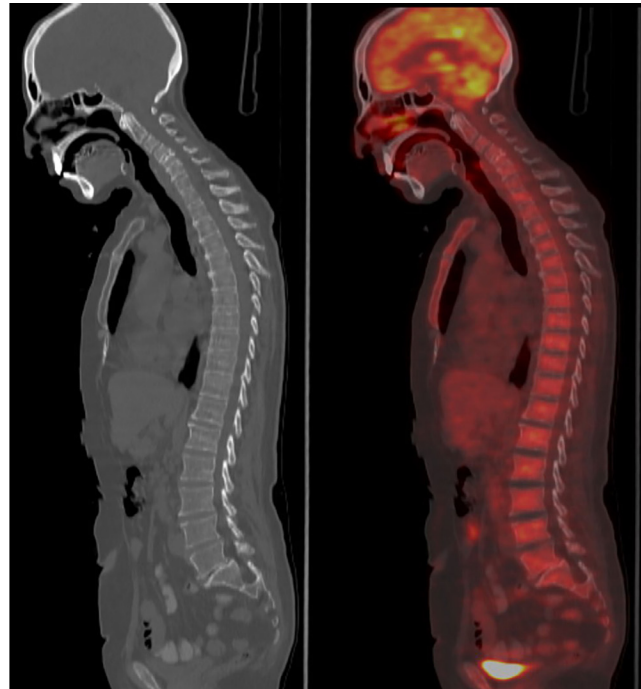
F-18 FDG PET/BT nispeten yüksek duyarlılık ve kabul edilebilir özgüllük ile medüller ve ekstramedüller hastalığın tüm vücutta tek bir görüntüleme ile değerlendirilebilmesine olanak sağlar (16). En büyük avantajı metabolik aktif ve inaktif lezyonları göstererek hastalığın doğru yayılımını gösterebilmesidir.

Görüntüleme prosedürü tanımlanan standartlara uygun şekilde yapılmalıdır (17). Görüntülemeye kranium, üst ekstremiteler ve femurlar dahil edilmeli, tercihen alt ekstremiteler görüntüsü de alınıp tüm vücut şeklinde yapılmalıdır. Düşük doz BT atenüasyon düzeltilmesi ve değerlendirme için gereklidir. Genel olarak BT'deki litik lezyondan bağımsız, rezolüsyon limitinin 5 mm civarında olduğu kabul edilir. Özellikle tedavi yanıt değerlendirmesinde maksimum standart tutulum değerinin (maximum standardized uptake value -SUV_{maks}) değerleri önemlidir. Tedavi sonrası aktif ve inaktif lezyonları ayırmada ortalama SUV_{maks} eşik değeri 4 olarak bulunmuştur (18,19). Ancak SUV_{maks} değeri birçok parametreden etkilendiğinden, bir

geri planla karşılaştırmak daha mantıklı olabilir. L1/L2 (sağlıklı ise), karaciğer, mediastinel kan gölü geri plan olarak değerlendirilebilir, SUV ortalama değerleri hesaplanabilir. Kemik survey ve TV BT'ye göre PET/BT'nin radyasyon dozimetrisi daha yüksektir.

F-18 FDG PET/BT görüntüleri değerlendirilirken yanlış pozitif ve negatifliklere yol açabilecek nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Kemiklerdeki metalik implantlara bağlı artefaktlar, fizyolojik tutulum bölgelerindeki tutulumlar (eklem yüzeyleri, üreterler, diyafram krusları, kahverengi yağ dokusu gibi), enflamasyon ve enfeksiyon alanları, post operatif veya biyopsiye bağlı değişiklikler, kırıklar, kemik yapım (remodelling) alanları, kemoterapi, radyoterapi veya GM-GSF kullanımına bağlı değişiklikler yanlış pozitiflik nedenleri arasında yer almaktadır (20).

Hiperglisemi, kısa süre önce yüksek doz steroid uygulanması, özellikle kraniumda beyin dokusuna yakın subsantimetrik lezyonlar yanlış negatifliklere sebep olabilir. Bundan öte, hastaların bir kısmında plazma hücreleri F-18 FDG tutulumu göstermeyebilir veya glukoz taşıyıcı molekül (GLUT-1) aşırı



Şekil 3. F-18 FDG PET/BT görüntülerinde BT'de belirgin litik görünüm olmadan diffüz medüller tutulum gösterilmiştir. Diffüz medüller tutulumunun F-18 FDG PET/BT görüntülerinde değerlendirilmesi zor olup, reaktif kemik iliği nedeniyle yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir

BT: Bilgisayarlı tomografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi

ekspresyonu yapmazlar (18,19). Bunun sonucu olarak hipermetabolik olmayan litik lezyonlar izlenebilir. Bu tür düşük metabolizma gösteren MM'ye bağlı lezyonları benign lezyonlardan ayırmak zor olabilir. Yapılan bir çalışmada yeni tanı MM hastalarının %11 kadarında yanlış negatif olarak PET/BT çalışması normal olarak bulunmuştur. Yazarlar bu bulguyu glikolizisin ilk basamağında yer alan heksokinaz 2 gen ekspresyonunun bu grupta 5,3 kat ($p<0,001$) düşük bulunmasına bağlamışlardır (21). Bununla birlikte değişik çalışmalarda tanı esnasında F-18 FDG PET/BT özgüllük ve duyarlılığı %80-100 arasında bildirilmektedir (20).

MM'nin Değişik Evrelerinde Görüntüleme Yöntemleri

1. MGUS

MGUS 50 yaş üstü erişkinlerde %3,2; 70 yaş üstü erişkinlerde %5,3 oranında saptanmaktadır. Serum M proteini düzeyinin $\geq 1,5$ g/dL olması ve anormal serbest hafif zincir oranı (IgM-dışı MGUS hastalarında) MGUS'de yüksek risk olarak belirlenmiştir (22).

Risk faktörü olmayan MGUS hastalarında MM'ye dönme oranı 20 yılda %7, tek risk faktörü olanlarda %20, 2 risk faktörü olan hastalarda %30'dur. Bu sebeple IMWG sadece yüksek riskli MGUS hastalarına tüm vücut görüntüleme önermektedir. MGUS ile MM ayırıcı tanısı için kemik yıkımını değerlendirmek gerektiğinden önerilen görüntüleme TV BT olmaktadır. IgM MGUS Waldenström makroglobulinemisine dönüştüğünden kemik görüntülemesi önerilmemektedir.

TV BT'nin tam değerlendiremediği olgularda TV MR kullanılabilir. Örneğin yaşa bağlı osteoporozda, kemik iliği hücrelerinin yağ hücrelerine dönmesi dolayısıyla kemik iliği yağ içeriğinin artması sıklıkla görülür. Ancak MM'ye bağlı osteoporozda malign infiltrasyonla birlikte ilik sellülaritesi artmıştır. Bu değişimler özellikle vertebra fraktürü olan olgularda MR ile kolaylıkla değerlendirilebilmektedir. Olguların %90'ından fazlasında MR osteoporotik kırıkları myelomatöz tutulumdan ayırabilmektedir. Ayrıca kemik iliği ödemi olması ya da olmamasına bakılarak yeni eski kırık ayrımı MR ile yapılabilmektedir.

IMWG (2) TV BT'de litik lezyonları olan MGUS hastalarında miyelomu ve diğer maligniteleri dışlamak için PET/BT kullanılmasını önermektedir. MGUS'de PET/BT'nin kullanımı konusunda literatürde çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada MGUS hastalarının

%10'unda PET/BT'de patolojik bulgular saptanmış, yazarlar hematolojik ve solid organ patolojileri açısından daha yüksek riskli olan hastalara ilk tanıda PET/BT önermişlerdir (23).

2. Soliter plazmasitoma

Soliter plazmasitoma, tek kemik lezyonu veya ekstramedüller lezyon şeklinde görülebilir. Kemik iliği infiltrasyonu yoktur veya %10'un altındadır ve CRAB kriterleri bulunmaz. Soliter kemik plazmasitomu görülme oranı ekstramedüller lezyona göre iki kat fazladır. Soliter kemik plazmasitomunun iki yıl içinde MM'ye dönme oranı %35 iken; ekstramedüller lezyonda bu oran %7 ile istatistiki olarak düşüktür. Bu grup hastalarda tüm vücut görüntülemeleri ile elde edilecek en önemli bilgi, tanıyı sistemik MM'ye döndürecek başka osteolitik lezyonun veya yumuşak doku kitlesinin olup olmadığıdır.

IMWG (2) ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*) Kılavuzu (24), soliter kemik plazmasitomunda ilk tercih görüntüleme olarak TV MR; ekstramedüller lezyonda ise PET/BT önermektedir. Bu önerinin sebebi, TV MR'ın diffüz kemik iliği infiltrasyonu ve yüksek kemik iliği sellüleritesini daha iyi göstermesi olarak belirtilmiştir. Soliter plazmasitomda TV MR ve PET/BT duyarlılığını karşılaştıran çalışmalar yoktur. Soliter kemik plazmasitomunda TV MR yapılamıyorsa, PET/BT alternatif görüntüleme olarak değerlendirilebilir.

Avrupa Hematoloji Birliği ve Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (EHA-ESMO) kılavuzunda (25) ise multipl plazmasitomayı ve sistemik tedavi gereksinimini ekarte etmek için plazmasitomada TV MR ve PET/BT önermektedir.

Ayrıca başka bir çalışmada PET/BT'de BT'de litik kemik lezyonu olmaksızın, en az iki hipermetabolik lezyonu olan hastaların MM'ye progresyon açısından daha riskli oldukları saptanmıştır (26). PET/BT'nin prognostik önemini değerlendirmek açısından daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

İlk taramadan sonra 5 yıl boyunca yıllık olarak tanıda yapılan tetkikin, olası MM progresyonu veya relaps açısından (tanıdan sonra ilk 3 yılda bu oran %14-38'dir) tekrarlanması önerilmektedir.

3. Smoldering (Sessiz-Sinsi; Asemptomatik) MM

Aktif MM'ye kıyasla smoldering MM'de hastalık yükü daha az olduğundan, kemik hastalığını ve kemik tutulumunu yüksek duyarlılıkla belirleyen görüntülemelerin uygulanması, ayırıcı tanı için önemlidir. Hem MR hem de PET/BT kullanarak smoldering MM

tanısını değerlendiren birkaç retrospektif analiz mevcuttur. Yüz kırk dokuz hastayı TV MR ve 67 hastayı spinal MR ile değerlendiren iki ayrı çalışmada, eşlik eden osteolizis olmadan 2 veya daha fazla lezyon olmasının prognostik önemi olduğu ve 2 yılda semptomatik hastalığa dönme oranının %70-80 olduğu bulunmuştur (27,28).

Zamagni ve ark. (29) 120 hastalık bir seride PET ile %16 hastanın pozitif olduğunu bulmuş. PET(+) hastalarda 2 yılda progresyon oranı %58 iken, PET(-) hastalarda %33 olarak saptanmıştır (29). Bu çalışmada PET/BT'nin BT değerlendirmesinde osteolitik lezyonu olan hastalar MM olarak kabul edildiğinden çalışmadan çıkarılmıştır. Yüz seksen sekiz hastalık başka bir çalışmada PET/BT sonrası 139 hastanın tanısı smoldering MM olarak kalmıştır. Hastaların %18'i PET(+) olduğu ve bu hastaların 2 yıllık progresyon oranının %75 olduğu bulunmuştur (30).

IMWG'nin ilk görüntüleme modalitesi olarak önerisi osteolitik lezyonları belirleme amaçlı TV BT'dir. Görüntüleme bulguları net değilse 3-6 ay sonra tekrar edilmelidir. TV BT negatif veya şüpheli ise TV MR ile değerlendirme önerilmektedir. TV BT yerine PET/BT kullanılabilir veya TV MR yapılamıyorsa yerine tercih edilebilir. Hastalar yıllık olarak 5 yıl boyunca ilk tanıda kullanılan modalite ile takip edilmelidir.

NCCN kılavuzunda, Smoldering MM'de MRI, TV BT ve/veya BT ve/veya F-18 FDG PET/BT yıllık olarak önerilmektedir. Takipler başlangıçta kullanılan modalite ile yapılmalıdır.

PET pozitifliği erken tedavi gerektiren yüksek riskli smoldering MM hastaları belirlemek için potansiyel bir biyobelirteç olabilir. Ancak geniş hasta serili çalışmalar gerekmektedir.

4. Multipl Miyeloma (Semptomatik)

Spinal MR'de 7'den fazla fokal lezyon olması ve PET/BT'de 3'ten fazla lezyon ve ekstramedüller hastalık olması kötü prognostik faktör kabul edilmektedir (19,31,32). Yine başka bir PET/BT çalışmasında tanıda 3'ün üstünde fokal lezyonu olan, SUV_{maks} değerinin >4,2 tespit edildiği ve ekstramedüller hastalık bulunan hastalarda progresyonsuz sağkalım, bu özellikleri olmayan hastalara göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Bu çalışmada yüksek FDG affinitesi ve ekstramedüller hastalık bağımsız prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir (18).

IMWG ve NCCN kılavuzunda MM/soliter plazmasitoma şüphesinde görüntüleme olarak ilk tercih olarak TV BT veya PET/BT önerilmektedir. Eğer TV BT'de litik lezyon veya osteoporoz yoksa veya PET/BT negatifse TV MR

yapılması önerilmektedir. EHA-ESMO kılavuzunda tanıda TV BT veya tercihe bağlı PET/BT yapılabilir denilmektedir. TV MR; TV BT negatif ise ve PET/BT yapılmamış ise tanıda zorunlu olarak yapılmalıdır. Tanıdaki ve tedavi sonrası prognostik değeri sebebiyle, klinik çalışmalar için tercih edilen görüntüleme PET/BT olmaktadır.

Tedavi Yanıt Değerlendirmesi ve Takip

MM tedavisinde otolog kök hücre nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi, standart tedavi yaklaşımıdır. OKHN'ye uygunluğun değerlendirilmesinde yaş (<65) tek başına bir kriter değildir. Yaş, performans durumu, kardiyak, renal ve pulmoner fonksiyonlar bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Destek tedavilerdeki gelişmeler ile OKHN destekli yüksek doz kemoterapi 80 yaşa kadar başarı ile uygulanabilmektedir.

Tedavi sonrası kemik iliği değerlendirilmesi genellikle iliak kemikten yapılır ve tam yanıt ölçülebilen plazma hücresinin olmaması şeklinde tanımlanır. Ancak vücudun diğer alanlarında olabilecek rezidüel hastalık bu yöntemle değerlendirilememektedir. Yapılan çalışmalar PET/BT, TV MR veya pelvik MR ile saptanan rezidüel fokal lezyonların kötü prognostik değeri olduğunu göstermiştir (19,33,34).

Tedavi sonrası komplet veya çok iyi kısmi yanıt olan hastalarda, kontrastlı MR'a kıyasla PET/BT bulguları daha çabuk normalize olmaktadır (15). PET/BT MR'a kıyasla tedavi yanıt değerlendirmesinin daha erken yapılmasına olanak sağlamaktadır.

IMWG ve NCCN kılavuzlarına göre hastalık takiplerinin tanıda kullanılan görüntüleme yöntemi (TV BT, PET/BT) ile yapılması karşılaştırma açısından daha uygun olmaktadır. Hastalar tanıda PET/BT'de pozitif lezyon varsa PET/BT; PET/BT yapılmadıysa veya pozitif lezyon yoksa TV BT ile takip edilebilir. TV MR'ın tedavi yanıt değerlendirmesinde değeri sınırlıdır. PET/BT yapılmadığı koşullarda DW MR eklenerek MR görüntüleme yapılabilir. PET BT'de rezidüel lezyonu olan hastalarda yıllık PET/BT takibi önerilmektedir.

EHA-ESMO kılavuzunda tedavi yanıt değerlendirmede TV BT veya MR gerekli değil denmektedir. PET/BT ise bir sonraki başlık olan minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesi için zorunludur. Takipte, hastalar semptomatik olduğunda, TV BT veya MR önerilmiştir. Takipte PET/BT kemik iliği negatif MRD'de ekstramedüller MRD'yi ekarte etmek için yıllık olarak önerilmiştir. Relaps durumunda TV BT mecburi iken PET/BT veya TV MR tercihe bağlı olarak değerlendirmiştir.

Minimal Rezidüel Hastalık

MM tedavisinde oldukça etkili yeni ilaçların kullanılması ile eskiden komplet yanıt olarak değerlendirilen hasta grubunda, tümör miktarının belirgin azalmasını ifade eden yeni yanıt kategorilerinin ortaya çıkmasına sebep olmuştur. MRD araştırmacılar için oldukça ilgi gören bir konu olup aktif bir araştırma alanıdır. Kemik iliğinde tümör klonunun eradikasyonunu yüksek hassasiyetle değerlendirmek için kullanılan hücre bazlı ve moleküler bazlı yöntemlerin (multiparametrik flow sitometrik immünofenotipleme, ileri jenerasyon sekanslama gibi) EMD ve fokal tutulumlarda yanlış negatiflik oranı yüksektir. MRD negatifliği kemik iliğinde tanımlanan yüksek hassasiyetli yöntemler ile tümör hücresi saptanmaması ve PET/BT'de izlenen tutulum alanlarının kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Birkaç çalışma (18,35) ve bir meta-analiz (36) OKHN sonrası komplet yanıt sağlanan hastalardan persistan PET/BT pozitifliği saptananlarının daha kötü prognozu olduğunu göstermiştir. Bu durumun değişik derecelerde MRD ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Benzer şekilde, Zamagni ve ark. (37) komplet remisyonu olan ancak PET/BT'de rezidüel fokal lezyonu olan hastalarda progresyonsuz sağkalımı 44 ay; rezidüel fokal lezyonu olmayan hastalarda ise 84 ay olarak saptamıştır (p=0,0009).

PET/BT Değerlendirme Kriterlerinin Standardizasyonu

MM için yapılan PET/BT çalışmalarında değerlendirmesi her zaman kolay olmamaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi yeni gelişmiş uzun kemik kırıkları, vertebral çökmeler, yeni kemik yapımı (bone remodelling; önceden litik olan lezyonun sklerotik FDG pozitif kenar geliştirmesi gibi), eklem yüzeyleri ve yeni metalik kemik implantlarının meydana getirdikleri lokal enflamatuvar yanıt nedeni ile aktif lezyonlardan ayırmak zordur. Metalik protezler hem PET hem de BT'de artefaktlar oluşturabilirler. Ancak genellikle protez etrafında diffüz ve hafif bir tutulum izlendiğinden, aktif hastalıktan ayırmak sıklıkla kolaydır. Hasta tedaviye yanıt verse bile, özellikle vertebrada yeni kemik kırıkları gelişebilir. Bu durum her zaman progresyon ile ilişkili olmayıp, hastalığın tedavi öncesi durumu kaynaklı da olabilir.

BT bulgusu olsun olmasın fizyolojik kemik iliği ve/veya karaciğer aktivitesini aşan FDG tutulumlarının, yine karaciğer aktivitesinden fazla diffüz kemik iliği tutulumlarının PET (+) olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (38).

Geri plan olarak çevre normal dokuyu değerlendiren araştırmacılar da literatürde mevcuttur (18,19). Değerlendirmede yaşanan zorluklar nedeniyle değerlendirme kriterlerinin standardize edilmesi ihtiyacı doğmuştur. Literatürde bir kısım grupların semi-kantitatif parametrelerle, bir kısım grupların görsel değerlendirme, diğerlerinin ise her iki yöntemi de kullandıkları görülmektedir. MM'de PET pozitifliği ve negatifliği değerlendirmesinde uygun SUV_{maks} eşik değeri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Değerlendirmeler arasındaki kişisel farklılıklar hem rutin uygulamalarda hem de çok merkezli çalışmalarda uyumsuzlara sebep olmaktadır. Komplet metabolik yanıt bazal çalışmada izlenen tüm FDG tutulumlarının kaybolması olarak tanımlanabilir. Ancak bu konudaki ön sonuçlar düşük dereceli persistan FDG tutulumlarının prognozu etkilemediğini göstermiştir (18).

Bu standardizasyon için, İtalyan nükleer tıp uzmanları ve hematologlardan oluşan bir grup temelde lenfoma için kullanılan Deauville 5 dereceli skorlama (DS) kriterlerini temel alan görsel bir değerlendirme sistemi önermişlerdir (Italian Myeloma Criteria for PET Use: IMPeTUs) (39). Kemik iliğinin metabolik durumu, fokal kemik lezyonlarının yeri, sayısı ve FDG tutulumu, litik, paramedüller veya ekstramedüller lezyon varlığı değerlendirmeye alınmaktadır. Değerlendirmenin DS ile yapılması ile değerlendirmelerin tekrarlanabilir olması sağlanmıştır. Bu noktada en yüksek uyum DS 4'te bulunmuştur. Başka bir çalışmada en az bir fokal lezyon veya kemik iliği DS 4 ve üstü saptanan hastalarda progresyonsuz ve toplam sağkalım anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (40). Bu grup fokal lezyon ve kemik iliği aktivitesinin karaciğer metabolizmasının altına inmesinin (Deauville derece 1-3) komplet metabolik yanıt olarak değerlendirilmesini önermiştir (41,42).

Bazı gruplar SUV'den üretilen total lezyon glikolizis (TLG) ve metabolik tümör volümünün (MTV) bazal ve tedavi sonrası değişimlerinin (delta) kullanarak yanıt değerlendirme önermiştir. Ancak MTV ve TLG ölçümleri için klinik kullanıma uygun standart ve genel kabul görmüş programlar halen yoktur (43,44).

F-18 FDG Dışı Ajanlar ile PET/BT ve PET/MR

MM'de en yaygın kullanılan PET ajanı F-18 FDG olsa da F-18 FDG'nin birtakım kısıtlamaları mevcuttur. Bunun sebepleri MM hücrelerinin hipoproliferatif olması, her zaman GLUT-1 ekspresyon etmemesi, heksokinaz 2 gen ekspresyonu düşüklüğü sayılabilir (18,19,21). F-18 FDG

ile benign bir lezyonla düşük metabolizma gösteren bir MM lezyonunun ayrımının yapılması kolay olmayabilir. Bu durum yeni görüntüleme ajanları için bir arayış doğurmuştur (45). F-18 FDG dışı yeni görüntüleme ajanları, MM'ye özgün olmayan ajanlar ve plazma hücre bozukluklarına özgün ajanlar olmak üzere başlıca iki sınıfa ayrılabilir.

MM'ye özgün olmayan ajanların başında C-11/F-18 Kolin PET gelmektedir. Bir lipid ajanı olan kolin, plazma membran sentezi belirteci olup daha çok prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MM'de Kolin PET'in F-18 FDG PET'e göre daha duyarlı olup kemik lezyonlarını göstermede %75 daha başarılı olduğu gösterilmiştir (46).

C-11 Metiyonin'in MM'deki kullanımı metiyoninin MM hücrelerindeki immünoglobulin sentezine katılmasına dayanmaktadır. C-11 Metiyonin ile ilk çalışma 2013 yılında Nakamoto ve ark. (47) tarafından yapılmış olup C-11 Metiyoninin %89'a %78 gibi bir oranla F-18 FDG'ye göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise C-11 Metiyonin ve C-11 Kolin karşılaştırılmış ve C-11 Metiyonin'in C-11 Kolin'e göre daha duyarlı olup %40 hastada intramedüller lezyonların tespitinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir (48). Giderek önem kazanan ve C-11 Metiyonin ile benzer tutulum paternine sahip olan F-18 Flusiklovin ise uzun yarı ömrü sayesinde daha avantajlı olup gelecekte MM hastalarında kullanımı açısından umut vaat etmektedir (46).

Plazma hücre bozukluklarına özgün ajanlar ise metabolik süreçlerden bağımsız olarak plazma hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak MM'nin daha erken ve özgün olarak değerlendirilmesini sağlarlar. Bu ajanlar teranostik kullanıma uygun olmaları sebebiyle giderek önem kazanmaktadır (46).

Kemokin reseptör 4 (CXCR4) kemik iliğinde hematopoetik kök ve progenitor hücrelerde eksprese edilen G-protein bağlı bir reseptördür. MM'de CXCR4'ün yüksek miktarda eksprese edildiği gösterilmiş olup CXCR4 ekspresyonu progresyon ve kötü prognozla korelasyon göstermektedir (49). Pentixafor CXCR4 reseptörlerine yüksek afinite gösteren bir peptit olup görüntüleme amacıyla Ga-68, tedavi amacıyla ise Lu-177'ye bağlanabilmektedir. Tanı amaçlı kullanımının faydalarıyla ilgili yeterli somut veri olmaması sebebiyle Ga-68 Pentixafor ile ilgili genel kanı Lu-177 tedavisine yönlendirilecek hastalarda ve prognostik değerlendirme amaçlı kullanımının yararlı olabileceği yönündedir (50).

İmmüno-PET görüntüleme spesifik antijenlerin terapötik antikolar ile hedeflenmesi esasına dayanan güncel bir görüntüleme metodudur. MM hücreleri CD38 adlı bir transmembran glikoproteini eksprese etmekte olup Daratumumab CD38'i hedef alan bir monoklonal antikordur. Daratumumab'ın Cu-64 ya da Zr-89 ile bağlanması ile MM için uygun bir PET ajanı oluşur. İnsan Faz 1 çalışmaları oldukça umut vaat edici olsa da immüno-PET'in bu alandaki rolünün tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (50).

Günümüzde giderek önem kazanan bir diğer PET görüntüleme modalitesi de FAPI-PET'tir. Fibroblast aktivasyon proteini (FAP), birçok epitelyal karsinomun kanserle ilişkili fibroblastlarında yüksek oranda eksprese edilen bir membran glikoproteini olup, yakın zamanda FAP'ye özgü inhibitöre (FAPI) dayalı FAP hedefli radyofarmasötikler geliştirilmiştir (51). 2000 yılında Lan ve ark. (52) onkolojik görüntülemede Ga-68 FAPI ile F-18 FDG PET/BT'nin etkinliğini karşılaştırmış ve MM ve lenfomada Ga-68 FAPI'nin duyarlılığının %96,75'e %50,65 gibi bir oranla F-18 FDG'ye göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (52). Ancak MM'de FAPI-PET'in rolünün değerlendirilmesi için geniş hasta grupları içeren daha çok çalışma gerekmektedir.

Son yıllarda PET'in sağladığı moleküler veri ile MR'ın sağladığı anatomik ve fonksiyonel veriyi birleştiren hibrit PET/MR sistemlerinin kullanıma girmesiyle bu iki farklı modalitenin kendine has avantajlarının tek bir görüntülemede birleşmesi mümkün olmuştur. Sachpekidis ve ark. (53) MM'de F-18 FDG PET/BT ve PET/MR'ın rolünü karşılaştırmış ve PET/MR'ın MM lezyonlarının tespiti açısından PET/BT'ye eşdeğer performans sergilediğini göstermişlerdir (53). Ancak bu konudaki çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Sonuç

PET/BT'nin MM kılavuzlarındaki yeri, tıpkı lenfomaya benzer bir seyirde giderek artmaktadır. Nükleer tıp pratiğinde PET/BT'ye MM değerlendirme amaçlı son yıllarda giderek artan sayıda hasta başvurmaktadır. Fonksiyonel bilgiden ayrı olarak, TV BT yerine PET/BT'nin BT kısmının tanıda ilk modalite olarak kullanılması, nükleer tıp uzmanlarının çalışmanın BT kısmını dikkatle değerlendirmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Tanıda, tedavi yanıtta, MRD'de, relapsta artmış metabolizma alanlarının değişik derecelerde prognostik önemi vardır. Henüz bu bilgiler ile tedavi şekli değiştirilirse de yakın gelecekte PET/BT'ye göre tedavi modifikasyonları olacağını öngörmek yanlış olmaz. MM'nin erken

evrelerinde progresyon olasılığı yüksek hastaları PET/BT ile önceden saptamak mümkün görünmektedir. FDG'nin hastalığı göstermede yetersiz kaldığı durumlarda, başka mekanizmalarla fonksiyonel bilgi veren diğer ajanlarla ilgili bilgiler kısıtlıdır. PET/MR'in MM kullanımının farklı klinik durumlarda ve geniş hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. Plasma cell myeloma. In: Williams Hematology, 7th Edition. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 1501-1533.
2. Hillengass J, Usmani S, Rajkumar SV, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders. *Lancet Oncol* 2019;20:302-312.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:538-548.
4. Terpos E, Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Advances in imaging and the management of myeloma bone disease. *J Clin Oncol* 2011;29:1907-1915.
5. Sollini M, Galimberti S, Boni R, et al. Diagnostic applications of nuclear medicine: multiple myeloma. In: Nuclear Oncology. Strauss H, Mariani G, Volterrani D, Larson S, editors. Cham: Springer; 2017.
6. Agool A, Slart RHJA, Dierckx RAJO, et al. Somatostatin receptor scintigraphy might be useful for detecting skeleton abnormalities in patients with multiple myeloma and plasmacytoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:124-130.
7. Nanni C, Zamagni E. Therapy assessment in multiple myeloma with PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:111-117.
8. Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83:1222-1230.
9. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Findings of whole body computed tomography compared with conventional skeletal survey in patients with monoclonal plasma cell disorders - a study of the international myeloma working group. *Blood* 2016;128:4468.
10. Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, lowdose computed tomography, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica* 2016;101:415-418.
11. Princewill K, Kyere S, Awan O, et al. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest* 2013;31:206-211.
12. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:525-531.
13. Moulopoulos LA, Koutoulidis V, Hillengass J, et al. Recommendations for acquisition, interpretation and reporting of whole body low dose CT in patients with multiple myeloma and other plasma cell disorders: a report of the IMWG Bone Working Group. *Blood Cancer J* 2018;8:95.
14. Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, 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;92:50-55.
15. Spinnato P, Bazzocchi A, Brioli A, et al. Contrast enhanced MRI and 18F-FDG PET-CT in the assessment of multiple myeloma: a comparison of results in different phases of the disease. *Eur J Radiol* 2012;81:4013-4018.
16. van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, et al. ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. *Cancer* 2012;118:1971-1981.
17. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med* 2009;50:11-20.
18. Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, et al. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. *Blood* 2011;118:5989-5995.
19. Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068-2076.
20. Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2017;18:206-217.
21. Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130:30-34.
22. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM, et al. Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2018;378:241-249.
23. Adam Z, Krejci M, Stork M, et al. Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): single-center experience. *Neoplasma* 2020;67:939-945.
24. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:1685-1717.
25. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:309-322.

26. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2014;20:3254-3260.
27. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, et al. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:2402-2403.
28. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010;28:1606-1610.
29. Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* 2016;30:417-422.
30. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J* 2015;5:364.
31. Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25:1121-1128.
32. Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. *Blood* 2013;121:1819-1823.
33. Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911-2918.
34. Hillengass J, Ayyaz S, Kilk K, et al. Changes in magnetic resonance imaging before and after autologous stem cell transplantation correlate with response and survival in multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1757-1760.
35. Moreau P, Attal M, Karlin L, et al. Prospective evaluation of MRI and PET-CT at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial. *Blood* 2015;126:395.
36. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;1:28-35.
37. Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4384-4390.
38. Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, et al. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. *Eur J Radiol* 2014;83:2203-2223.
39. Nanni C, Zamagni E, Versari A, et al. Image interpretation criteria for FDG PET/CT in multiple myeloma: a new proposal from an Italian expert panel. IMPETUs (Italian myeloma criteria for PET USE). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:414-421.
40. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of 18F-FDG PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma (mm) patients: Joint analysis of two prospective randomized phase III trials. *Blood* 2018;132:257.
41. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of ¹⁸F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2021;39:116-125.
42. Nanni C. PET-FDG: Impetus. *Cancers* 2020;12:1030.
43. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, et al. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 2012;53:1829-1835.
44. McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, et al. Assessment of total lesion glycolysis by 18F FDG PET/CT significantly improves prognostic value of GEP and ISS in myeloma. *Clin Cancer Res* 2017;23:1981-1987.
45. Vij R, Fowler KJ, Shokeen M. New approaches to molecular imaging of multiple myeloma. *J Nucl Med* 2016;57:1-4.
46. Revheim ME, Stokke C, Nørgaard JN, et al. New targets for PET imaging of myeloma. *Hemato* 2021;2:727-738.
47. Nakamoto Y, Kurihara K, Nishizawa M, et al. Clinical value of (1)(1)C-methionine PET/CT in patients with plasma cell malignancy: comparison with (1)(8)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:708-715.
48. Lapa C, Kircher M, Da Via M, et al. Comparison of 11C-Choline and 11C-Methionine PET/CT in multiple myeloma. *Clin Nucl Med* 2019;448:620-624.
49. Ullah TR. The role of CXCR4 in multiple myeloma: Cells' journey from bone marrow to beyond. *J Bone Oncol* 2019;17:100253.
50. Matteucci F, Paganelli G, Martinelli G, et al. PET/CT in multiple myeloma: Beyond FDG. *Front Oncol* 2021;25:622501.
51. Kuyumcu S, Sanli Y, Subramaniam RM. Fibroblast-activated protein inhibitor PET/CT: cancer diagnosis and management. *Front Oncol* 2021;11:758958.
52. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [68 Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [18F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:963-979.
53. Sachpekidis C, Hillengass J, Goldschmidt H, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and PET/MRI in patients with multiple myeloma. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015;5:469-478.



F-18 NaF PET Görüntüleme: Kanıtlar Eşliğinde Kime, Ne Zaman?

F-18 NaF PET Imaging: With Evidence to Whom, When?

© Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kemik hastalıkları, nükleer tıpta standart olarak Teknesyum-99 Metilen di Fosfonat (Tc-99m MDP) ile görüntülenmektedir. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) cihazlarının tüm dünyada yaygınlık kazanması ile, F-18 NaF'nin bu amaçla kullanımı gündeme gelmiştir. Tc-99m MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisi; kabul edilebilir duyarlılık ve doğruluk oranları, F-18 NaF PET/BT'ye göre daha düşük tüm vücut radyasyon dozu, daha kolay elde edilebilir ve ucuz olması nedeniyle halen pek çok benign ve malign kemik hastalığında yerleşik bir metot olarak kullanılmaktadır. Buna karşın yüksek duyarlılık ve özgüllüğüyle F-18 NaF PET/BT; erken tanının sağkalım veya tedavi planlamasında kritik öneme sahip olduğu, tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesi gereken veya Tc-99m MDP ile net benign-malign ayrımının yapılamadığı bazı durumlar için saklanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: F-18 NaF PET/BT, kemik, tanı, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi, F-18 FDG PET/BT

Abstract

Bone diseases are monitored with Technetium-99 Methylene di Phosphonate (Tc-99m MDP) as a standard in nuclear medicine. With the prevalence of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) devices all over the world, the use of F-18 NaF for this purpose has come to the fore. Whole body bone scintigraphy with Tc-99m MDP is still used as an established method in many benign and malignant bone diseases because of its acceptable sensitivity and accuracy rates, lower whole body radiation dose than F-18 NaF PET/CT, easier to obtain and cheaper. On the other hand, with its high sensitivity and specificity, F-18 NaF PET/CT should be reserved for some situations where early diagnosis is critical in survival or treatment planning, treatment response needs to be evaluated in the early period, or where a clear distinction between benign and malignant cannot be made with the Tc-99m MDP method.

Keywords: F-18 NaF PET/CT, bone, diagnosis, Tc-99m MDP whole body bone scintigraphy, F-18 FDG PET/CT

Giriş

Flor-18 ile işaretli sodyum florür (F-18 NaF), ilk olarak 1962 yılında Blau ve ark. (1) tarafından bir kemik görüntüleme ajanı olarak tanıtılmış, Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration* - FDA) tarafından 1972 yılında ruhsatlandırılmıştır. Ancak 1970'lerde Molibden-99'un yıkılım ürünü olan Teknesyum-99m (Tc-99m)'in Mo-99/Tc-99m jeneratörler sayesinde kolayca ve daha ucuz yoldan sağlanabilmesi ve ayrıca Flor-18'in bir pozitron yayıcı olarak oluşturduğu 511 keV'lik gama ışınlarının gama kameralarla kaliteli bir

şekilde görüntülenememesi nedeniyle popülaritesini kaybetmiş, yerini daha optimal görüntülemeye imkan veren Tc-99m ile işaretli Metilen di Fosfonata (Tc-99m MDP) bırakmıştır. Böylece ruhsat sahibi firma F-18 NaF'a olan ticari ilgisini kaybederek ruhsatını iptal ettirmiştir. FDA, 2000 yılında bu ruhsat iptalinin güvenlik ve etkinlik nedenleriyle yapılmadığını duyurmuştur (2). Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile elde edilen yüksek rezolüsyon ve duyarlılık ile konvansiyonel gamma kameralarla sağlanan planar ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) incelemelere göre çok

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 666 73 13 E-posta: minesoylu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi, 1990'lerde PET cihazlarının yaygınlık kazanması ve ayrıca Mo-99/Tc-99m jeneratörlerinin temininde aksamalar olması gibi nedenlerle F-18 NaF, yeniden ilgi görmeye başlamış, tüm dünyada kullanımı yaygınlaşmıştır. Şubat 2011'de bu radyofarmasötik FDA tarafından tekrar onaylanmış ve ABD'de bazı hasta gruplarında F-18 NaF kemik PET, geri ödeme kapsamına alınmıştır (3). İlerleyen yıllarda ise çeşitli klinik araştırmaların F-18 NaF PET'in sağkalım, palyatif veya küratif bakım kalitesine etkisi olduğunu gösterememesi üzerine geri ödemedeki çıkarılmıştır (4). Ülkemizde 2011'de ruhsatlanmış olup, kemik sintigrafisi ile gösterilemeyen yüksek şüpheli hastalarda durum bildirir heyet raporu ile geri ödeme kapsamındadır. Bu derlemede F-18 NaF PET/BT'nin hangi hastalarda hangi endikasyonlarda kullanımının uygun olacağı kanıtlar eşliğinde tartışılmıştır.

F-18 NaF'nin Farmakokinetik Özellikleri, Tutulum Mekanizması ve Fizyolojik Tutulum Alanları

Moleküler yapısının küçük, proteinlere bağlanmasının ihmal edilebilir düzeyde olması nedeniyle intravenöz enjeksiyon sonrası kan dolaşımından hızla temizlenerek kemik dokusunun ekstraselüler matriksine diffüzyonla geçer. F-18 flor iyonları ekstraselüler sıvıdan kemik yüzeyindeki hidroksiapatit kristallerinin yapısına hidroksil gruplarının değişimi sayesinde kemoabsorbsiyon ile yerleşerek floreoapatit kristallerini oluşturur. İskelet sisteminde kan akımının ve osteoblastik aktivitenin arttığı bölgelerde F-18 NaF tutulumu da artar (5).

F-18 flor iyonları iskelet sisteminde dengeli dağılım göstermekle birlikte, aksiyel iskelette ve eklem bölgelerinde, appendiküler iskelet ve uzun kemiklerin shaft kısımlarına kıyasla kısmen daha yüksek oranda tutulur. Çocuk ve adölesanlarda büyüme plaklarında fizyolojik olarak tutulumu artmıştır. Bu radyofarmasötiğin temel ekskresyon yolu üriner sistem olduğundan böbrekler, ureterler ve mesane de görünür hale gelir (6).

F-18 NaF PET/BT'nin Metastatik Kemik Hastalıklarının Görüntülemesindeki Yeri

Tc-99m MDP Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi ile Karşılaştırma

Literatürde mevcut çalışmaların büyük çoğunluğu meme, prostat ve akciğer kanseri gibi toplumda nispeten sık görülen ve kemik metastazı sıklığının hastalık seyrinde yüksek oranda görüldüğü tanılarını içermektedir.

Çok sayıda çalışmanın sonuçlarının dahil edildiği bir meta-analizde hasta bazında duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %98, lezyon bazında ise sırasıyla %97 ve %98 olarak bulunmuştur. Tanısal üstünlüğüne rağmen aynı çalışmada, efektif radyasyon dozu ve maliyet açısından kıyaslandığında F-18 NaF PET'in daha dezavantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (7). Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında F-18 NaF'nin hem litik hem de blastik lezyonlarda tutulum gösteriyor olması, PET görüntüleme teknolojisinin yüksek rezolüsyonu ve kesitsel görüntüleme avantajı sayesinde daha küçük lezyonların kolaylıkla saptanabilmesi, daha kısa sürede daha iyi hedef aktivitesi/geri plan aktivitesinin sağlanabilmesi ve kemik iliği tutulumunun daha doğru değerlendirilebilmesi gibi nedenlerle F-18 NaF PET'in standart kemik sintigrafisine göre daha duyarlı bir tanı yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır (8,9,10,11,12). Örneğin, akciğer kanseri hastalarında küçük vertebra metastazlarının gösterilmesinde planar kemik sintigrafisi 6 hastada, SPECT 1 hastada yanlış negatif sonuç verirken, F-18 NaF PET vertebra metastazı bulunan 12 hastanın tümünde pozitif bulunmuştur (13). Ayrıca hem litik hem de blastik metastazlarda F-18 NaF tutulumu olduğu da gösterilmiştir (14).

Planar tüm vücut kemik sintigrafisine ek olarak SPECT çalışması yapıldığında duyarlılığın yanında özgüllüğün de belirgin olarak yükseldiği bilinmektedir. Hatta, BT ile hibrit görüntüleme yapılmadığı takdirde, F-18 NaF PET'in özgüllüğü Tc-99m MDP SPECT'e göre daha düşük bulunmuştur. Yüksek duyarlılığı ile gösterdiği çok sayıda benign lezyon F-18 NaF PET'in özgüllüğünü düşürmekte, eşlik eden BT ile bu lezyonların natürü ayırt edilebildiğinde ise bu sorun giderilebilmekte ve pozitif prediktif değer ile özgüllüğü %100'e kadar yükselmektedir (15,16). Böylece planar görüntülemeye SPECT ve hatta SPECT/BT eklendiği durumlarda bile F-18 NaF PET'in tanısal değeri yine de kemik sintigrafisine üstün bulunmuştur. Özellikle negatif prediktif değerinin belirgin yüksek oluşu ile normal sınırlarda F-18 NaF PET/BT, kemik metastazlarını güvenli bir şekilde ekarte etmektedir (17,18,19,20).

Meme kanseri tanılı 34 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hasta bazında ve lezyon bazında yapılan analizde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinde tanımlanan lezyonların tümünün F-18 NaF PET'te de görünür olduğu, F-18 NaF PET ile lezyon bazında Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha çok sayıda lezyon gösterildiği, 3 hastada F-18 NaF ile hastalığın evresinin değiştiği, 4 hastada ise hastaya planlanan tedavi şeklinin değiştiği bildirilmiştir (21). F-18 NaF PET/BT'nin prognostik önemi üzerine yapılan bir çalışmada

28 meme kanseri hastasında bazal maksimum standart tutulum değerleri (*maximum standardized uptake value* - SUV_{maks}) ile iskelet sistemine ait komplikasyonların sıklığı, progresyona kadar geçen süre veya genel sağkalım arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Ancak sistemik tedavi öncesi ve sonrası kemik lezyonlarının SUV_{maks} değerleri arasındaki fark (ΔSUV_{maks}) genel sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (22). Her ne kadar kemik metastazı bulunan ve sistemik tedavi alan meme kanseri hastalarının tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin hastaların %39'unda tedavi yöntemini değiştirdiği gösterilmiş olsa da, rutin klinik pratikte bu endikasyonda kullanıma girebilmesi için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (23).

Kemik metastazı sıklığı en yüksek tümörlerden biri olan prostat kanserinde de kemik metastazlarının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine üstün olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizde, F-18 NaF PET/BT'nin hasta bazında ve lezyon bazında duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %98 [%95 güven aralığı (GA): 95-99] ve %90 (%95 GA %86-93), %97 (%95 GA 95-98) ve %84 (%95 GA 81-87) olarak hesaplanmıştır (24). Prostat kanseri tanısı ile takip edilen 60 hastanın prospektif değerlendirilmeye alındığı bir başka çalışmada ise yine F-18 NaF PET/BT'nin Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olduğu ve daha erken dönemde tanı koyabildiği saptanmıştır. Ayrıca, 6 aylık takiplerde lezyonlarda SUV değişikliklerinin serum prostat spesifik antijen (PSA) değişiklikleri ve genel sağkalım ile, bazal taramada F-18 NaF PET/BT'deki lezyon sayısının da sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Yine F-18 NaF PET/BT'de kantitatif değerlendirmenin önemini vurgulayan bir başka çalışma da Ra-223 tedavisi verilen prostat kanseri hastalarında yapılmıştır. Tedavi öncesi F-18 NaF PET/BT çalışması ile tedavi sonrası çalışmaların kıyaslamalı değerlendirmesinde SUV_{maks} değerlerindeki değişikliklerin PSA yanıtı ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (26). F-18 NaF PET/BT ile birlikte F-18 florokolin PET/BT kombinasyonunun Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ile kıyaslandığı birkaç çalışmada benzer sonuçlara ulaşılmış olup prostat kanseri hastalarında kemik metastazlarının tanı ve takibinde bu kombine görüntüleme yönteminin klinik uygulama kılavuzlarına, standart kemik sintigrafisi yerine, dahil edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (27,28,29). Ancak radikal prostatektomi yapılan yeni tanı orta-yüksek riskli prostat kanserinde Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi negatif olan hastalarda F-18 NaF PET/BT'nin herhangi bir tanısız katkı sağlamadığı da gösterilmiştir

(30). Dolayısıyla prostat kanseri uygulama kılavuzlarında F-18 NaF PET'in yer alabilmesi için daha kuvvetli kanıtlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Daha nadir görülen veya kemik metastazı sıklığı daha az olan diğer tümör gruplarında ise veriler kısıtlıdır. Özellikle litik metastaz yapan tümörlerde öncelikle tercih edilen yöntem F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET/BT olsa da, mikst tipte veya litik metastazla giden bazı tümörlerde de F-18 NaF PET/BT'in Tc-99m MDP'ye ve hatta F-18 FDG PET/BT'ye üstünlüğü gösterilmiştir (31,32,33). Farklı kanser tipleri ile tanı almış 44 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada F-18 NaF PET hem litik hem de blastik özellikli metastazları %100 tanısız doğrulukla gösterebilirken Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi blastik lezyonların %49,3'ünü, litik lezyonların ise %44,8'ini gösterebilmiştir (34).

Tiroid kanseri hastalarında yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bir çalışmada F-18 NaF PET/BT'nin planar kemik sintigrafisine göre duyarlılığının yüksek olduğu gösterilmiş ancak bir başka çalışmada tiroid kanserlerinin kemik metastazlarının üçte ikisinde F-18 NaF PET/BT'de osteosklerotik kemik reaksiyonu görülmemiştir (35,36). Benzer şekilde çoğunlukla osteolitik metastazlar ile seyreden hepatoselüler kanser hastalarında da F-18 NaF PET/BT'nin doğruluk oranı %95,7 iken, Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin ise %75,4 bulunmuştur ($p=0,0001$). Ayrıca bu hasta grubunda F-18 NaF pozitifliğinin sağkalım ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (31). Mesane kanseri tanısı bulunan 48 hastanın dahil edildiği, F-18 NaF PET/BT ile planar Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve SPECT/BT'nin tanısız rolünün karşılaştırıldığı bir çalışmada, F-18 NaF PET/BT, hastaların %35'inde klinik yaklaşımı değiştirmiştir. Duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri ile doğruluk oranları planar Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisine belirgin üstün bulunurken, SPECT/BT ile kıyaslandığında bu fark küçülmüştür (sırasıyla F-18 NaF PET/BT için %100,0; %87,09; %80,95; %100,0 ve %91,66'ya karşın SPECT/BT için %88,23%; %74,19; %65,21; %92,0 ve %79,16). 18F-NaF PET/BT'nin maliyeti ve SPECT/BT'nin planar görüntülemeye önemli ölçüde katkı sağladığı gözönünde bulundurularak, yüksek riskli hastalarda SPECT/BT'nin tarama amaçlı kullanımda yeterli olacağı savunulmuştur (37). Literatürde ayrıca F-18 FDG PET/BT'nin kullanımının yaygınlaşması ile Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin rutin kullanımının önerilmediği, kemik iliğini tutan multipl miyelom gibi hastalıklarda da F-18 NaF PET/BT'nin faydalı olduğu gösterilmiştir (38).

Diğer PET Radyofarmasötikleri ile Kıyaslama

İleri evre meme kanserinde en sık metastaz yeri iskelet sistemidir. F-18 NaF'den farklı olarak canlı tümör hücrelerindeki glukoz metabolizması yolağı üzerinden tutulum gösteren F-18 FDG daha çok litik metastazlarda tutulum gösterir. F-18 FDG PET/BT'nin kemik metastazlarının gösterilmesinde duyarlılığı %62-100, özgüllüğü ise %96-100 arasında değişmektedir (39). Meme kanserinde osteolitik ve osteoplastik metastazlar birlikte bulunabileceğinden her iki radyofarmasötüğün de birbirine tamamlayıcı rolü vardır. Lobuler karsinomlarda daha çok sklerotik metastazlar saptanırken, duktal karsinomlar daha çok litik metastazlar ile seyretme eğilimindedir (40). Litik ve blastik metastazları farklı tutulum mekanizmaları ile gösteren bu iki radyofarmasötüğün aynı seansta birlikte enjekte edildiği PET çalışmalarında F-18 NaF/F-18 FDG PET/BT'nin sensitivitesi Tc-99m MDP kemik sintigrafisine ve tüm vücut manyetik rezonans (MR) görüntülemeye kıyasla belirgin yüksek (%93,6'ya karşın %53,2 ve %85,1) bulunmuş olup, bu durumda meme kanserinde kemik metastazlarının gösterilmesinde en başarılı yöntemin F-18 NaF/F-18 FDG PET/MR olacağı savunulmuştur (41,42).

Akciğer kanserinde F-18 NaF ile F-18 FDG'nin aynı hasta grubunda birebir karşılaştırıldığı bir çalışmada meme kanseri ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup, F-18 FDG osteolitik metastazlarda, F-18 NaF ise daha çok osteoplastik metastazlarda tutulum göstermiştir. Lezyon bazında analizde F-18 FDG, F-18 NaF'ye göre daha çok sayıda lezyon gösterirken hasta bazında analizde F-18 FDG ile gösterilemeyen 4 hastaya ait kemik metastazları F-18 NaF ile gösterilebilmiştir. Her iki PET radyofarmasötüğü de Tc-99m MDP kemik sintigrafisine üstün bulunmuştur (32).

Prostat kanserinde ise F-18 NaF ve F-18 FDG dışında başta Ga-68 ve F-18 ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) türevleri ve F-18 florokolin gibi farklı PET radyofarmasötikleri de görüntülemeye kullanılmaktadır. Bu radyofarmasötiklerin farklı yollar üzerinden tutulum gösteriyor olması, prostat kanseri metastazlarındaki heterojenite ve farklı fenotipik özellikler nedeniyle, birbirlerine komplementer olarak kullanılabilir. Yakın zamanda yayınlanan bir prospektif çalışmada bir PSMA türevi olan F-18 DCFPyL ve F-18 NaF arasındaki uyumluluk %50, F-18 DCFPyL ve F-18 FDG arasındaki uyumluluk ise ancak %22 olarak hesaplanmıştır. Çalışmada F-18 NaF, F-18 DCFPyL'ye göre daha fazla sayıda lezyon göstermiştir (43).

Son yıllarda prostat kanseri görüntülemesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle tanı ve takiplerde kullanımı yaygınlaşan Ga-68 PSMA, F-18 florokolin ve F-18 NaF'nin kıyaslandığı bir meta-analizde, Ga-68 PSMA'nın prostat kanserinin kemik metastazlarının değerlendirilmesinde hasta bazında duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek radyofarmasötik olduğu saptanmıştır. Ancak F-18 NaF'nin duyarlılığı, F-18 florokoline, belirgin olarak üstün bulunmuştur. Lezyon bazında analizde ise F-18 NaF'nin duyarlılığı en yüksek radyofarmasötik olduğu saptanmıştır (44).

F-18 NaF ile F-18 FDG'nin kıyaslandığı diğer çalışmalar ise büyük oranda baş-boyun kanserleri üzerinedir. Yüksek riskli 80 hastanın dahil edildiği bir çalışmada lezyon bazında analizde F-18 NaF'nin duyarlılığının F-18 FDG'den fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (%69,4'e karşın %57,1; p=0,126). Hasta bazında analizde ise F-18 NaF'nin yanlış negatif olduğu 1 hasta haricinde bulguların aynı olduğu saptanmıştır (45). Nazofarenks kanserinde kemik metastazının ve kafa tabanı invazyonunun değerlendirilmesinde her iki modalitenin kıyaslandığı bir retrospektif çalışmada F-18 NaF'nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk oranı ile pozitif ve negatif prediktif değeri, F-18 FDG'den yüksek bulunmuştur (kafa tabanı invazyonu için %100,0; %94,7; %97,8; %96,3 ve %100,0'e karşın %65,4; %100,0 %80,0; %100,0 ve %67,9). Genel olarak kemik metastazlarının gösterilmesinde ise duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %98,3 ve %65,7'e karşın %42,9 ve %97,1 olarak hesaplanmıştır (46).

F-18 NaF PET/BT'nin Primer Kemik Malignitelerinin Görüntülemesindeki Yeri

F-18 NaF PET/BT'nin primer osteosarkomda ve osteoplastik metastazlarında pozitif olduğunun gösterildiği çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Bundan yola çıkarak yürütülen çalışmalar sınırlı sayıda olup, Tc-99m MDP, F-18 NaF PET/BT ve F-18 FDG PET/BT'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada, F-18 NaF'nin diğer iki radyofarmasötikle negatif olan bazı lezyonlarda pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (47,48,49). Hastalık yaygınlığının belirlenmesinin yanında, hastalığın seyrinin ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde de F-18 NaF PET/BT'nin kantitatif olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür (50,51,52).

F-18 NaF PET/BT'nin Benign Kemik Hastalıklarının Görüntülemesindeki Yeri

F-18 NaF'nin, osteoplast aktivitesi ve buna bağlı olarak osteoplast aktivitesini etkileyen benign kemik

hastalıklarına bağlı patolojik değişikliklerin erken tanı ve takibinde ümit vadeden bir radyofarmasötik olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bu hastalıklar, metabolik, otoimmün-enflamatuvar ve artropatiler gibi çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Teorik olarak Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisinin olarak kullanıldığı tüm endikasyonlarda F-18 NaF PET'in de yeri vardır (53). Ancak burada çalışmaların büyük çoğunluğunu oluşturan metabolik kemik hastalıkları, özellikle osteoporoz ve enflamatuvar artritler üzerine olan veriler, incelenecektir. Bahsedilen tüm çalışmalar deneysel nitelikte olup, benign endikasyonlarda da, iskelet sisteminin malign hastalıkları gibi, rutin pratikte F-18 NaF'nin Tc-99m MDP'nin yerine geçebilmesi için, çok daha büyük serilerde tanısal üstünlüğünün ve faydasının, risklerinden ve dezavantajlarından (radyasyon maruziyeti, maliyet gibi) fazla olduğunun kanıtlanması gerekmektedir.

Metabolik Kemik Hastalıkları

Osteoporoz

Kemik mineral yoğunluğu (KMD) ölçümünde altın standart X-ray absorpsiyometri (DXA) olmakla birlikte, bu yöntemin kemiğin mikroyapılanmasını görüntüleyemeyecek kadar düşük rezolüsyonu olması, üç boyutlu değerlendirme yapılamaması ve kortikal-trabeküler kemik ayrımının mümkün olmaması gibi dezavantajları vardır (54,55). F-18 NaF PET/BT, moleküler düzeyde değişiklikleri yakalayabilecek duyarlılığa ve yüksek rezolüsyona sahip bir görüntüleme modalitesi olduğundan, osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıklarının erken tanısında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Postmenapozal osteoporoz değerlendirilmesi amacıyla 72 kadın hastada yürütülen bir çalışmada KMD'de ölçülen T skorlarına göre sınıflandırılan hastalarda, osteoporotik değerlere sahip olanlarda osteopenik ve normal grupta olan hastalara göre F-18 NaF'nin kandan lumbal vertebralara klirensinin azaldığı gösterilmiştir. F-18 NaF tutulumunun, osteoporotik hastalarda azalmış ostoblastik fonksiyon ve kemik kanlanması göstergesi olabileceği savunulmuştur (56). Ayrıca F-18 NaF PET'te elde edilen SUV değerlerinin femur boynunda yaşa bağlı gelişen metabolik değişiklikler ile korele olduğu da gösterilmiştir (57). KMD gibi, F-18 NaF'nin osteoporoz tedavisinde kullanılan antirezorptif ve bifosfonat türevi ilaçlara yanıt değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Tedavi sonrası takiplerde bölgesel F-18 NaF tutulumundaki değişikliklerin

serum ALP ve KMD değerlerindeki iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kemik yapım ve yıkımında azalma sağladığından, osteoporoz tedavisi ile F-18 NaF tutulumunda da azalma gözlenmiştir (58). Tersine, teriparatid gibi kemik anabolizan ajanların kullanımında ise F-18 NaF tutulumunda artış saptanmıştır (59). Bu endikasyonla rutin klinik pratikte kullanımı için daha çok sayıda ve geniş hasta serilerinde çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Paget's Hastalığı

F-18 NaF'nin iskelet sisteminde tutulumu osteoblastik aktivite ile ilişkili olduğundan, F-18 NaF Paget's hastalığının tanı ve takiplerinde kullanılabilmektedir. Kemik sintigrafisinden farklı olarak F-18 NaF PET'te elde edilen kantitatif verilerin hastalık aktivasyonu ve kullanılan tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Özellikle monostatik Paget's hastalığında, kemik yapım ve yıkımını gösteren tüm biyomarkerlar normal düzeylerdeyken F-18 NaF tutulumunun yüksek seviyelerde devam ettiği hastaların bulunmasına dayanarak, F-18 NaF'nin kantitatif değerlerinin tedavi yanıtının takibinde daha duyarlı bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (60).

Hiperparatiroidi

Literatürde hiperparatiroidiye bağlı metabolik kemik hastalığının, özellikle Brown tümörlerin F-18 NaF PET ile gösterildiğine dair olgu sunumları bulunmaktaysa da rutin klinik pratikte bu amaçla kullanımı yoktur.

Enflamatuvar Artropatiler

Ankilozan spodilit (AS) ve romatoid artrit (RA) gibi enflamatuvar artritlerde F-18 NaF PET'in ileride sindesmotif veya kemik erozyonu oluşabilecek potansiyel alanları gösterebileceği saptanmıştır. Eşlik eden BT veya MR bulguları içinse böyle bir sonuca ulaşılamamıştır (61,62). AS ve RA hastalarında F-18 NaF PET'teki tutulum alanı sayısı ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğu, belirli bir eşik değer üzerinde SUV değerlerine göre sakroileit tanısının konabileceği gösterilmiştir (63,64,65,66). Yine, anti-tümör nekroz faktörü- α veya anti-enflamatuvar tedavi alan hastalarda F-18 NaF PET'te elde edilen SUV gibi semi-kantitatif parametrelerin klinik skorlama sistemlerine göre tedavi yanıtı ile korele olduğu da gösterilmiştir (67,68).

Sonuç

Tc-99m MDP ile karşılaştırıldığında yüksek rezolüsyon ve daha yüksek duyarlılık ile görüntüleme yapılabilmesi, daha kısa sürede daha iyi hedef aktivitesi/geri plan

aktivitesinin sağlanabilmesi ve ayrıca F-18 FDG ile kıyaslandığında blastik lezyonlarda tutulumunun daha yüksek olması gibi nedenlerle özellikle metastatik kemik hastalığının değerlendirilmesinde F-18 NaF PET üstün bir ajandır. Osteoporoz ve enflamatuvar artropatiler gibi benign hastalıklarda da kemik mikroapısındaki değişiklikleri erken dönemde tanıyabilmesi, osteoblast aktivitesi ve kan akımını kantitatif olarak değerlendirebilmesi, hastalık yaygınlığının ve tedavi yanıtının başarılı bir şekilde değerlendirilebilmesi gibi nedenlerle, özellikle BT veya MR ile kombine kullanıldığında, iskelet sisteminin görüntülemesinde son derece avantajlı bir tetkiktir. Ancak, yüksek maliyet, siklotron ürünü oluşu nedeniyle nispeten zor ulaşılabılır olması, daha yüksek tüm vücut radyasyon dozu ve genel olarak hasta tanı ve takibinde sağladığı erken tanı ve diğer bilgilerin sağ kalım ve palyatif bakım açısından herhangi bir katkı sağladığının doğrulanamaması gibi nedenlerle Tc-99m MDP yerine rutin kullanımı şu an için önerilmemektedir. Pek çok hastada rutin taramalarda tüm vücut kemik sintigrafisi ve bölgesel SPECT/BT'nin doğruluk oranının kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir. F-18 NaF PET'in yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değeri nedeniyle, seçilmiş hasta gruplarında kullanılmalıdır. Bunlar, erken tanının sağ kalım veya tedavi planlamasında kritik öneme sahip olduğu, tedavi yanıtının erken dönemde değerlendirilmesinin gerektiği veya Tc-99m MDP ile net benign-malign ayrımı yapılamayan hastalar gibi özellikli bazı durumlar için saklanmalıdır.

Kaynaklar

- Blau M, Nagler W, Bender MA. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. *J Nucl Med* 1962;3:332-334.
- March 10, 2000. Federal Register 65:12999-13009.
- Eberlein U, Bröer JH, Vandevoorde C, et al. Biokinetics and dosimetry of commonly used radiopharmaceuticals in diagnostic nuclear medicine - a review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2269-2281.
- Weber DA, Greenberg EJ, Dimich A, et al. Kinetics of radionuclides used for bone studies. *J Nucl Med* 1969;10:8-17.
- Blake GM, Park-Holohan SJ, Cook GJ, et al. Quantitative studies of bone with the use of F18-Fluoride and Tc99m-methylene diphosphonate. *Semin Nucl Med* 2001;1:28-49.
- Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M, et al. Whole body skeletal imaging with [18F] fluoride ion and PET. *Journal of computer assisted tomography* 1993;17:34-41.
- Tateishi U, Morita S, Taguri M, et al. A meta-analysis of (18) F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med* 2010;24:523-531.
- Araz M, Aras G, Küçük ÖN. The role of 18F-NaF PET/CT in metastatic bone disease. *J Bone Oncol* 2015;4:92-97.
- Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM Guideline for Sodium 18F-Fluoride PET/CT Bone Scans. *The Journal of Nuclear Medicine* 2010;51:1813-1820.
- Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Prospective evaluation of 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT in detection of occult metastatic disease in biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2012;37:637-643.
- Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in skeletal disease. *Semin Nucl Med* 2001;31:50-61.
- Schiepers C, Nuyts J, Bormans G, et al. Fluoride kinetics of the axial skeleton measured in vivo with fluorine -18-fluoride PET. *J Nucl Med* 1997;38:1970-1976.
- Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18)F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1800-1804.
- Petrén-Mallmin M, Andréasson I, Ljunggren O, et al. Skeletal metastases from breast cancer: uptake of 18F-fluoride measured with positron emission tomography in correlation with CT. *Skeletal Radiol* 1998;27:72-76.
- Piccardo A, Altrinetti V, Bacigalupo L, et al. Detection of metastatic bone lesions in breast cancer patients: fused (18)F-Fluoride-PET/MDCT has higher accuracy than MDCT. Preliminary experience. *Eur J Radiol* 2012;81:2632-2638.
- Kulshrestha RK, Vinjamuri S, England A, et al. The Role of 18F-Sodium Fluoride PET/CT Bone Scans in the Diagnosis of Metastatic Bone Disease from Breast and Prostate Cancer. *J Nucl Med Technol* 2016;44:217-222.
- Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC, et al. ¹⁸F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1730-1736.
- Damle NA, Bal C, Bandopadhyaya GP, et al. The role of 18F-fluoride PET-CT in the detection of bone metastases in patients with breast, lung and prostate carcinoma: a comparison with FDG PET/CT and 99mTc-MDP bone scan. *Jpn J Radiol* 2013;31:262-269.
- Withofs N, Grayet B, Tancredi T, et al. ¹⁸F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun* 2011;32:168-176.
- Bastawrous S, Bhargava P, Behnia F, et al. Newer PET application with an old tracer: role of 18F-NaF skeletal PET/CT in oncologic practice. *Radiographics* 2014;34:1295-1316.
- Schirrmester H, Guhlmann A, Kotzerke J, et al. Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:2381-2389.
- Peterson LM, O'Sullivan J, Wu QV, et al. Prospective Study of Serial ¹⁸F-FDG PET and ¹⁸F-Fluoride PET to Predict Time to Skeletal-Related Events, Time to Progression, and Survival

- in Patients with Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:1823-1830.
23. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, et al. 18F-fluoride PET used for treatment monitoring of systemic cancer therapy: results from the National Oncologic PET Registry. *J Nucl Med* 2015;56:222-228.
 24. Sheikhabaei S, Jones KM, Werner RA, et al. ¹⁸F-NaF-PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med* 2019;33:351-361.
 25. Apolo AB, Lindenberg L, Shih JH, et al. Prospective Study Evaluating Na¹⁸F PET/CT in Predicting Clinical Outcomes and Survival in Advanced Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:886-892.
 26. Cook G Jr, Parker C, Chua S, et al. 18F-fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with 223Ra-chloride (Alpharadin). *EJNMMI Res* 2011;1:4.
 27. Wondergem M, van der Zant FM, van der Ploeg T, et al. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2013;34:935-945.
 28. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1501-1506.
 29. Langsteiger W, Balogova S, Huchet V, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011;55:448-457.
 30. Zacho HD, Jochumsen MR, Langkilde NC, et al. No Added Value of 18F-Sodium Fluoride PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer with Normal Bone Scintigraphy. *J Nucl Med* 2019;60:1713-1716.
 31. Yen RF, Chen CY, Cheng MF, et al. The diagnostic and prognostic effectiveness of F-18 sodium fluoride PET-CT in detecting bone metastases for hepatocellular carcinoma patients. *Nucl Med Commun* 2010;31:637-645.
 32. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1807-1812.
 33. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:272-278.
 34. Schirrmester H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999;40:1623-1629.
 35. Ota N, Kato K, Iwano S, et al. Comparison of ¹⁸F-fluoride PET/CT, ¹⁸F-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. *Br J Radiol* 2014;87:20130444.
 36. Schirrmester H, Buck A, Guhlmann A, et al. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid* 2001;11:677-683.
 37. Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, et al. Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. *Clin Nucl Med* 2013;38:616-621.
 38. Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, et al. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007;37:462-469.
 39. Igaru A, Minamimoto R. Nuclear Medicine Imaging Techniques for Detection of Skeletal Metastases in Breast Cancer. *PET Clin* 2018;13:383-393.
 40. Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, et al. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1666-1673.
 41. Minamimoto R, Loening A, Jamali M, et al. Prospective comparison of 99mTc-MDP scintigraphy, combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT, and whole-body MRI in patients with breast and prostate cancer. *J Nucl Med* 2015;56:1862-1868.
 42. Ida SI, Minamimoto R, Taviani V, et al. Imaging patients with breast and prostate cancers using combined 18F NaF/18F FDG and TOF simultaneous PET/MRI. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 1):755.
 43. Fourquet A, Rosenberg A, Mena E, et al. A comparison of ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-NaF and ¹⁸F-FDG PET/CT in a prospective cohort of men with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2021;jnumed.121.262371.
 44. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019;48:1915-1924.
 45. Chan SC, Wang HM, Ng SH, et al. Utility of 18F-fluoride PET/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of bony metastases in heightened-risk head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2012;53:1730-1735.
 46. Zhang Y, Chen Y, Huang Z, et al. Comparison of 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT for detection of skull-base invasion and osseous metastases in nasopharyngeal carcinoma. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:8271313.
 47. Igaru A, Mittra E, Dick DW, et al. Prospective evaluation of (99m)Tc MDP scintigraphy, (18)F NaF PET/CT, and (18)F FDG PET/CT for detection of skeletal metastases. *Mol Imaging Biol* 2012;14:252-259.
 48. Cai L, Chen Y, Huang Z, et al. Incidental Detection of Solitary Hepatic Metastasis by 99mTc-MDP and 18F-NaF PET/CT in

- a Patient With Osteosarcoma of the Tibia. *Clin Nucl Med* 2015;40:759-761.
49. Chou YH, Ko KY, Cheng MF, et al. 18F-NaF PET/CT Images of Cardiac Metastasis From Osteosarcoma. *Clin Nucl Med* 2016;41:708-709.
 50. Rohren EM, Etchebehere EC, Araujo JC, et al. Determination of Skeletal Tumor Burden on 18F-Fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2015;56:1507-1512.
 51. Collantes M, Martínez-Vélez N, Zalacain M, et al. Assessment of metabolic patterns and new antitumoral treatment in osteosarcoma xenograft models by [¹⁸F]FDG and sodium [¹⁸F] fluoride PET. *BMC Cancer* 2018;18:1193.
 52. Kairemo K, Rohren EM, Anderson PM, et al. Development of sodium fluoride PET response criteria for solid tumours (NAFCIST) in a clinical trial of radium-223 in osteosarcoma: from RECIST to PERCIST to NAFCIST. *ESMO Open* 2019;4:e000439.
 53. Beheshti M, Mottaghy FM, Paycha F, et al. (18)F-NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1767-1777.
 54. Reilly CC, Raynor WY, Hong AL, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis With ¹⁸F-Sodium Fluoride PET: An Unavoidable Path for the Foreseeable Future. *Semin Nucl Med* 2018;48:535-540.
 55. Zhang V, Koa B, Borja AJ, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis with Total-Body ¹⁸F-Sodium Fluoride-PET/CT. *PET Clin* 2020;15:487-496.
 56. Frost ML, Fogelman I, Blake GM, et al. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1797-1804.
 57. Rhodes S, Batzdorf A, Sorci O, et al. Assessment of femoral neck bone metabolism using ¹⁸F-sodium fluoride PET/CT imaging. *Bone* 2020;136:115351.
 58. Frost, ML, Cook, GJ, Blake, GM, et al. A prospective study of risedronate on regional bone metabolism and blood flow at the lumbar spine measured by 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2003;18:2215-2222.
 59. Frost ML, Siddique M, Blake GM, et al. Differential effects of teriparatide on regional bone formation using (18) F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2011;26:1002-1011.
 60. Cook GJ, Blake GM, Marsden PK, et al. Quantification of skeletal kinetic indices in Paget's disease using dynamic 18F-fluoride positron emission tomography. *J Bone Miner Res* 2002;17:854-859.
 61. Park EK, Pak K, Park JH, et al. Baseline increased 18F-fluoride uptake lesions at vertebral corners on positron emission tomography predict new syndesmophyte development in ankylosing spondylitis: a 2-year longitudinal study. *Rheumatol Int* 2017;37:765-773.
 62. Gram SB, Hess S, Ahlquist P, et al. [¹⁸F]Sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography: a predictor of early rheumatoid arthritis? A case report. *Scand J Rheumatol* 2018;47:425-426.
 63. Strobel K, Fischer DR, Tamborrini G, et al. 18F-fluoride PET/CT for detection of sacroiliitis in ankylosing spondylitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1760-1765.
 64. Idolazzi L, Salgarello M, Gatti D, et al. 18F-fluoride PET/CT for detection of axial involvement in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Ann Nucl Med* 2016;30:430-434.
 65. Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, et al. (18)F-FDG and (18)F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:180-187.
 66. Jonnakuti VS, Raynor WY, Taratuta E, et al. A novel method to assess subchondral bone formation using [¹⁸F]NaF-PET in the evaluation of knee degeneration. *Nucl Med Commun* 2018;39:451-456.
 67. Kim K, Son SM, Goh TS, et al. Prediction of Response to Tumor Necrosis Value-alpha Blocker Is Suggested by (18)F-NaF SUVmax But Not by Quantitative Pharmacokinetic Analysis in Patients with Ankylosing Spondylitis. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1352-1358.
 68. Lee SJ, Kim JY, Choi YY, et al. Predictive value of semi-quantitative index from F-18-fluoride PET/CT for treatment response in patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol* 2020;129:109048.