



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 görüntülenemediği 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).

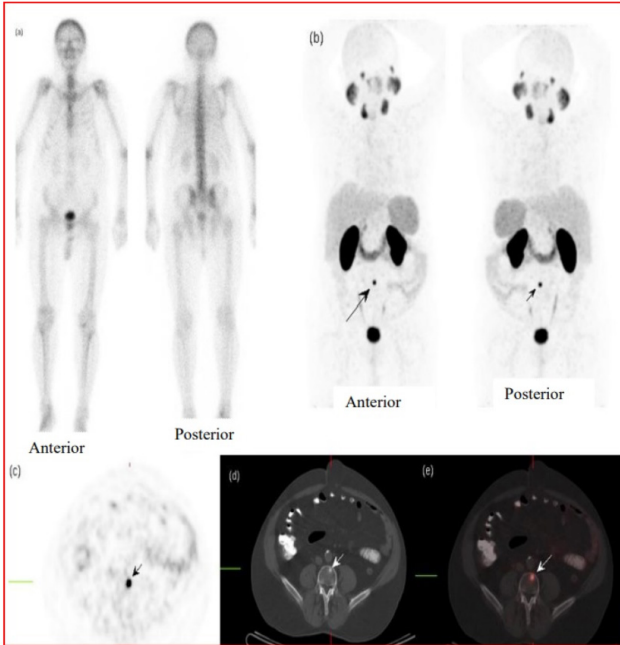
Güncel NCCN kılavuzunda da orta, yüksek ve çok yüksek risk grubunda konvansiyonel Tc-99m MDP KS

ile görüntüleme yapıp, 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 Kanserleri

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).

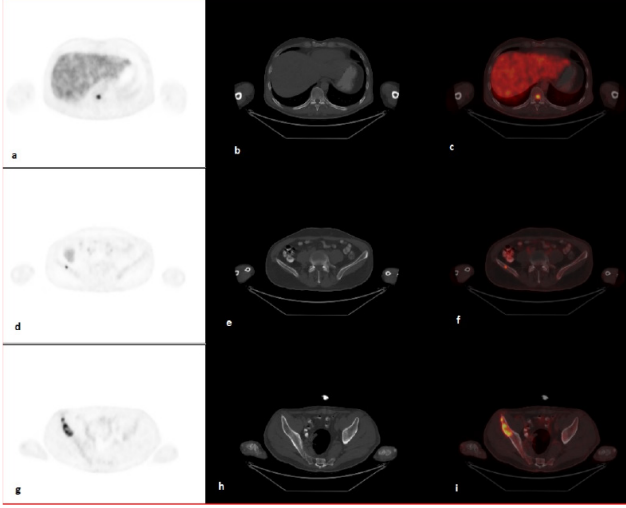
Renal Hücreli Karsinom

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, Silbermann 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.