



# Primer Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri: Güncel Algoritmelerde Nükleer Tıp

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

Ahmet Yanarates<sup>1</sup>, Özgür Ömür<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Ege 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 Tıbbın 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 tanısız 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 tümürüdür. 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 tümürdür. 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 değişiklik 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 - NCNN*) 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 matris 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 matrisin 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 öntanlı 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 plazmasitomlu hastalarda erken kemik iliği tutulumunu saptayabilir.

Kronik hastalığı olan olguların kemik iliği zeminindeki artış veya uyarılmış kemik iliği tutulumları, düşük dereceli aktif hastalık ayırımı 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 olabilmeyen 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<sub>maks</sub> 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 ekstremitede) 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub> 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<sub>maks</sub>'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 <sup>18</sup>F-FDG PET and <sup>18</sup>F-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 pathologyproven 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 <sup>18</sup>F-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. <sup>18</sup>F-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. <sup>18</sup>F-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. Mammar 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, Pruijm 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.