

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

124333

KEMİK METASTAZI TARAMASINDA KEMİK SİNTİGRAFİSİ İLE
TÜM VÜCUT MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN
KARŞILAŞTIRILMASI

TC YÜKSEKOĞRETİM KURULU
DOKÜMANASYON MERKEZİ

124333

UZMANLIK TEZİ

DR.NURAY ÜNSAL

ANKARA, 2003

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan Anabilimdalı başkanımız Prof.Dr İlhan Erden ve değerli hocalarım Prof.Dr.Serdar Akyar, Prof.Dr.Umman Sanlıdilek, Prof Dr.Mustafa Salih, Prof.Dr.Suat Kemal Aytaç, Prof.Dr.Sadık Bilgiç, Prof.Dr.Selma Tükel, Prof.Dr.Gülden Şahin, Prof.Dr.Cemil Yağcı, Doç.Dr.Gül Ayşe Erden, Doç.Dr.Hasan Özcan, Doç.Dr.Çetin Atasoy, Doç.Dr.Suat Fitoz, Doç.Dr.Tanzer Sancak ile uzman meslektaşlarım Uzm.Dr.Banu Yağmurlu ve Uzm.Dr.Başak Erguvan Doğan'a, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşımı ve tüm Radyodiagnostik Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.



Dr.Nuray ÜNSAL

İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ	4
2- GENEL BİLGİLER	6
2.1 Embriyonel Kemik Gelişimi	6
2.1.1. İntramembranöz Kemik Gelişimi	6
2.1.2. Endokondral Kemik Gelişimi.....	7
2.2 Kemiğin Yeniden Şekillenmesi	9
2.3 Kemiğin Beslenmesi	10
2.4 Kemiğin Yapısı ve Kemik Hücrelerinin Kompozisyonu	11
2.5 Kemik Matriks	11
2.6 Kemik Mineralizasyonu	11
2.7 Kemik Metastazı	13
2.7.1. Patofizyoloji	13
2.7.2. Klinik ve Radyolojik Bulgular	13
2.7.2a. Prostat Kanseri	15
2.7.2b. Meme Kanseri	19
2.7.2c. Böbrek Tümörü	23
2.8 Kemik Metastazlarının Saptanmasında Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	25
2.8.1. Direkt Grafi	25
2.8.2. Bilgisayarlı Tomografi	25
2.8.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	26
2.8.4. Kemik Sintigrafisi	30
3- MATERİYAL VE METOD	36
4- BULGULAR	39
5- OLGU ÖRNEKLERİ	41
6- TARTIŞMA	46
7- SONUÇLAR	50
8- ÖZET	51
9- KAYNAKLAR	52

GİRİŞ

Kemik, hücreler ve bu hücreler arasında yerleşen ekstrasellüler organik matriksin kombinasyonundan oluşan yaşayan bir dokudur.

İskelet sistemi birçok önemli görevi üstlenmektedir. Öncelikle vücut için gerekli mekanik desteği sağlar. Beyin, spinal kord, kalp ve akciğerler gibi vital organları korur. Kalsiyum ve fosfor için depo görevi görür ki vücuttaki kalsiyumun %99'u kemiklerdedir. Ayrıca kemik iliğinde kan hücreleri üretilir(1).

Kemik metastazları malign hastalıkların sık rastlanan bir komplikasyonu olup iskelet sistemi dışındaki primer malignitelerin %20-%35 inde görülür. Metastazlar primer kemik tümörlerine oranla 25 kat daha sıktır. Erişkinde kemik metastazlarının yaklaşık % 80'i primer meme, prostat, akciğer, tiroid ya da böbrek kanserlerinden kaynaklanır(2). Postmortem çalışmalarında iskelet sistemi tutulumu olan hastaların üçte birinden fazlasını oluşturan meme ve prostat kanseri en sık kemik metastazı yapan solid tümörlerdir. Meme kanserli hastaların yarısında ve prostat kanserli hastaların hemen tamamında metastazın ilk görüldüğü yer iskelet sistemidir. Prostat kanserinde morbiditenin en sık nedeni semptomatik kemik patolojileridir. Sıklıkla ileri evre meme kanseri ile ilişkili olmakla birlikte meme kanseri cerrahisi uygulanan hastaların dörtte birinde kemik iliği tutulumu gösterilmiştir. Kemik metastazının varlığı ağrı, azalmış mobilite ve kemikte meydana gelen zayıflama ile patolojik kırık, epidural kompresyon ve kemik iliği yetmezliğine predispozisyon yaratarak yaşam kalitesini düşürür(3).

İskelet sistemi metastazlarının yaklaşık %80'i vertebralalar, pelvis, kafatası, kostalar, femur ve humerus proksimalini içeren aksiyal iskelette görülür. Malignitelerin % 40'ında otopside vertebralara metastaz söz konusuyken premortem radyograflerde daha azı saptanabilmektedir(2). Kemik iliği ve kök hücre transplantasyonunu da içeren yeni kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ile kemik metastazlarının erken ve doğru tanısı gittikçe önem kazanmaktadır. Mevcut bütün tarama yöntemlerinin bazı sınırlamaları söz konusudur. Direkt grafilerde kemik metastazı ancak kemik mineral içeriğinin % 50 sinin kaybindan sonra ortaya konabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kortikal destrüksiyonu daha erken tesbit edebilmekle birlikte kemik iliğindeki erken depozitlerin saptanmasında yeterliliği kısıtlıdır. Teknesyum 99m metilen difosfonat kullanılan sintigrafik inceleme her iki teknikten de daha duyarlıdır. Ancak artmış duyarlılığına karşın tanışal özgüllüğü düşüktür ve birçok olguda tanımlanmış anormal birikim yerlerinin ayırcı tanısı için ileri incelemeye ihtiyaç duyulur(4).

Sintigrafide tanımlanan anormal bir odak, tümör, artrit, travma ya da enfeksiyona sekonder olabilir(2). Meme ve prostat kanserinde evreleme protokollerini kemik sintigrafisini de içermektedir. Kemik metastazlarının saptanmasında manyetik rezonans (MR) görüntülemenin sintigrafiye üstünlüğü bilinmektedir. Ancak MR görüntüleme metastazın doğrulanması ya da dışlanması amacıyla ile belli bölgelere, sıklıkla aksiyal iskelete sınırlı olarak yapılmaktadır(3).

Son yıllarda puls sekansları, gradientler ve senkronize masa hareketlerinde kaydedilen gelişmeler sonucu tüm vücut MR görüntüleme kısa sürelerde yapılabilimekte, hatta ekoplanar görüntüleme teknikleri ile “real time” görüntüler elde edilebilmektedir (5).

Literatürde kemik metastazı taramasında kemik sintigrafisi ve FDG PET ile tüm vücut MR görüntülemeyi karşılaştırılan az sayıda çalışma vardır(4,6,7,8,9,10,11,12,13).

Bu çalışmada primer maligniteleri nedeni ile kemik metastazı taraması için kemik sintigrafisi yapılan 27 olguda metastaz saptanmasında tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

EMBRİYONEL KEMİK GELİŞİMİ

Bütün bağ doku hücreleri mezankimal hücrelerden köken alırlar. Farklılaşma göstermemiş mezankimal hücreler fibroblast, osteoblast, kondroblast ve diğer bağ doku hücrelerine dönüşebilecek büyük bir potansiyele sahiptir. Mezankimal hücreler erişkin bağ doku hücrelerine dönüşürken değişik zamanlarda gelişim gösterirler ve böylece erişkin bağ dokusu farklılaşmamış mezankimal hücreler de içerir. Olgun mezankimal hücreler bağ doku hücrelerine dönüşüm ve çoğalma yeteneklerini kaybetmişlerdir fakat erişkin doku içerisinde kalmış olan farklılaşmamış mezankimal hücreler çevresel koşullara bağlı olarak diğer bağ doku hücrelerine farklılaşma yeteneklerini korumaktadır. Metaplazi, erişkin doku içerisindeki farklılaşmamış hücrelerin çevresel değişikliklere cevabı olup bu durum erişkin dokunun metamorfozu değildir. Erişkin dokudaki farklılaşmamış hücreler yaşlı ve ölü hücrelerin yerini doldurmak için depo görevi görür.

Fizyolojik kemik gelişiminin iki mekanizması intramembranöz ve endokondral kemik formasyonudur. Her iki yolla da ilk ortaya çıkan kemik dokusu primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusu (lamelli kemik) tarafından işgal edilir. Büyüme sürecinde primer kemik sahaları, rezorbe olan sahalar ve lamelli kemik yan yana bulunur. Kemik sentezi ve yıkımı (yeniden şekillenme) sadece büyüyen kemiklerde olmayıp, yetişkinlerde de hızını oldukça azaltarak, hayat boyu devam eder(14,15).

INTRAMEMBRANÖZ KEMİK GELİŞİMİ

Membranöz kemik bağ doku içinde gelişir. Bu grup içerisinde parietal ve frontal kemikler temporal kemiğin skuamöz parçası, oksipital kemiğin superior kesimi, yüzün üst bölümündeki kemikler, timpanik kemikler ve pterigoid kemiğin mediyal kesimi sayılabilir. Klavikula ve mandibula da membranöz kemiklerdir fakat kıkırdak merkezden gelişerek membranöz ve endokondral kemik gelişiminin kombinasyonunu gösterirler.

İntramembranöz kemik formasyonu bir grup mezankimal hücrenin fibroblastlara dönüşümü ile başlar. Fibroblastlar kollajen lifleri oluşturur ve membranöz alanlar meydana getirirler. Daha sonra bazı mezankimal hücreler kümeleşme gösterir, osteoblastlara dönüşür ve küçük

kemikleşme merkezleri oluştururlar(primer kemikleşme merkezi). Kafadaki her kemik için iki kemikleşme merkezi vardır. Hemen ardından osteoblastların bir bölümü kendilerini lakünaları içinde çevreleyecek hücreler arası maddeyi oluştururlar ve bu noktada bu hücrelere osteosit adı verilir. Geri kalan osteoblastlar kemikleşme merkezinin çevresinde yerleşirler ve çoğalmaya ya da hücreler arası madde salgılamaya devam ederler(14). Gelişmekte olan bu kemik adacıklarına spikül (iğnecik) adı verilir. Spikül olarak adlandırılmalari histolojik kesitlerdeki görüntülerinden kaynaklanmıştır. Spiküller, aralarında kapillerler, kemik iliği hücreleri ve farklılaşmamış hücreler bulunduran kavitelerin uzamış duvarlarının kesitleridir. Böyle birkaç mezankimal kondansasyon, kemikleşme merkezinde hemen hemen aynı zamanlarda ortaya çıkarak birleşip zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik spiküllerı arasındaki bağ dokusuna kan damarları ve daha fazla farklılaşmamış mezankimal hücrelerin girmesi ile kemik iliği hücreleri de meydana gelir.

Çeşitli kemikleşme merkezleri radyal olarak büyüp birleşerek başlangıçtaki orijinal bağ dokunun yerini alırlar. Bebeklerdeki fontaneller buna bir örnek olarak gösterilebilir. Bunlar bağ dokusundan oluşan, kafatasının henüz kemikleşmemiş yumuşak bölgeleridir.

Özellikle doğumdan sonra kafatasının yassı kemiklerinin gerek iç gerekse dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımı, kemik yıkımına nazaran belirgin bir üstünlük kazanır. Böylece iki tabaka kompakt kemik (iç ve dış tabakalar) ortaya çıkar ama aradaki kısım (diploe) süngerimsi yapısını korur. Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteumunu meydana getirir(15).

ENDOKONDRAL KEMİK GELİŞİMİ

İskelet sisteminin büyük bir bölümünde (klavikula hariç aksiyal ve apendiküler iskelet, kafatası, ethmoid kemikler ve inferior konka) kemikleşme kıkırdak matriks üzerine kemik matriksin çökmesi ile gerçekleşir.

Embriyoda, oluşturulacak enkondral kemik yapının kıkırdak bir modeli geliştirilir. Kıkırdak model, dışta fibrojenik hücre tabakası ve içte kondrojenik tabakadan oluşan perikondrium ile çevrilidir. İç tabaka farklılaşma göstermemiş hücreler içermektedir ve bu hücreler çeyre koşulları değiştiğinde osteojenik hücrelere dönüşürler. Fetüsteki kıkırdak modelin perikondriumu erişkin kemikte periosteumu oluşturur.

Temel olarak endokondral kemikleşme iki aşamadan ibarettir. İlk aşama kemik modelin kondrositlerinin hipertrofisi ve harabiyetidir. Geriye kalsifiye kıkırdak matriksi septalarının birbirlerinden ayırdığı genişlemiş lakanalar kalır. İkinci aşamada osteoprogenitor hücreler ve kan

kapillerlerinden oluşan osteojenik tomurcuk, dejenere olmuş kıkırdak hücrelerinden geriye kalan alanlara girer. Osteoprogenitör hücreler kıkırdağımsı septumun üstünü kemik matriksi ile kaplayan osteoblastlara dönüşür. Böylece kalsifiye kıkırdak dokusu septumları, başlayan kemikleşmeye destek olur.

Uzun kemikler her iki ucu genişlemiş silindirik bir şafttan oluşmuş hiyalin kıkırdak modellerden meydana gelir. Ortaya çıkması gereken ilk kemik dokusu diyafizleri saran perikondriumun içindeki intramembranöz kemikleşme yoluyla olur. Böylece kıkırdağı saran perikondriumun iç kısmında kemik halkası adı verilen silindirik bir kemik tabakası meydana gelir. Yeni oluşan kemiği sardığı için perikondriuma da artık periosteum adı verilir. Yeni meydana gelen kemiksi halka besin maddelerinin difüzyonuna engel olacığı için kemik halkanın içinde kalan kondrositler dejenere oldukça, kıkırdak matriksin devamlılığını sağlayan yetenekleri de ortadan kalktığı için kalsiyum çökmeye başlar ve kıkırdak matriks kalsifiye olur.

Periosteumdan kaynaklanan osteojenik tomurcuğun kan damarları, osteoklastlar tarafından kemik halkada açılan deliklerden geçerek kalsifiye olmuş kıkırdak matriks içine girer. Kan damarlarının yanı sıra osteoprogenitör hücreler de bu alana girerler. Prolifere olarak osteoblastları oluştururlar. Osteoblastlar kalsifiye kıkırdak matriks üzerinde aralıksız bir tabakayı oluşturarak kemik matriksin sentezine başlarlar. Böylece primer kemik sentezi kalsifiye olmuş kıkırdak artıkları üzerinde başlar. Diğer taraftan osteojenik tomurcuk aracılığı ile kan dolaşımındaki kemik ilgisiin esas hücreleri de yeni oluşan kemiğin içine getirilir. Diyafizlerdeki tanımlanan kemikleşme merkezine primer kemikleşme merkezi adı verilir. Uzunlamasına hızla büyümeye, daha sonra kemik dokusundan oluşacak olan tüm diyafizleri tamamen kapladığında sona erer. Primer kemikleşme merkezinin bu genişlemesi periostal kemik halkasının epifizlere doğru olan genişlemesi ile birlikte olur. Osteklastlar kemikleşme merkezi oluşumunun başlangıcından itibaren aktif haledirler ve rezorbsiyonla kemiğin merkezindeki kemik iliği kavitesini meydana getirirler. Bu kavite, modelin kemikleşmesi tamamlanıncaya kadar epifizlere doğru büyür.

Embriyonel gelişimin ileri safhalarında epifiz alanlarında sekonder kemikleşme merkezleri meydana gelir. Ancak bu merkezlerin gelişimi bir kemikte bile aynı zamanlara isabet etmez. Bu merkezlerin fonksiyonu da primer merkezlerinkine benzer fakat büyümeye yönleri uzunlamasına değil ışınsaldır. Ayrıca eklem kıkırdaklarında perikondrium olmadığı için burada kemik halkaya benzer bir yapı da oluşamaz. Büyüme ile ilgisi olmayan, tendon, ligaman vs'nin yapışma yerlerindeki sekonder kemikleşme merkezlerine ise apofiz adı verilir.

Sekonder kemikleşme merkezlerinin oluşturduğu kemik dokusu epifizleri işgal ettiği zaman kıkırdak iki yerde hapsolur ; bunlardan biri hayat boyu kalıcı olan ve kemik yapımına katılmayan eklem kıkırdağı, diğer ise epifizleri diyafizlere bağlayan epifizyal plak veya epifizyal kıkırdaktır.

Epifizyal plaqın kıkırdağı büyündükçe büyük çoğunluğu diyafiz merkezinde oluşan yeni kemik tarafından işgal edilir. Epifizyal plaqın büyümesi sona erdiğinde kemik uzaması da durur.

Epifizyal kıkırdak beş zona ayrihr. Kıkırdağın epifiz tarafından başlayarak: **(1) İstirahat zonu:** Hücrelerinde morfolojik değişiklikler görülmeyen hıyalin kıkırdaktan oluşur. **(2) Proliferasyon zonu:** Burada kıkırdak hücreleri hızla bölünerek kemiğin uzun eksene paralel , üst üste dizilmiş kolonlar halinde izojen grupları oluşturur. **(3) Hipertrofik kıkırdak zonu:** Sitoplazmalarında glukojen birikmiş büyük kıkırdak hücrelerinden oluşur. Kondrositler arasındaki rezorbe olmuş kıkırdak matriksi ince bir septa haline gelmiştir. **(4) Kalsifiye kıkırdak zonu:** Kıkırdak hücrelerinin ölümleri ile birlikte hidroksiapitat kristalleri kıkırdak matriksinin ince septaları üstüne çökmeye başlayarak kalsifikasyonu başlatırlar. **(5) Kemikleşme zonu:** Endokondral kemik dokusu ortaya çıkar.

Kemik matriks kalsifikasyonu ile birlikte bazı osteoblastlar osteosit haline dönerler. Böylece kemik spikülleri, merkezinde kalsifiye kıkırdak, bunun etrafında da bir tabaka halinde primer kemik dokusundan oluşurlar.

Uzun kemiklerin uzamaları epifize komşu epifizyal plaktaki kondrositlerin proliferasyonu ile olur. Aynı zamanda bu plaqın diyafiz tarafından kıkırdak hücreleri hipertrofik hale gelir, matriksleri kalsifiye olur ve ölürlер. Osteoblastlar primer kemikten oluşan bir tabakayı kalsifiye olmuş kıkırdak spikülleri üzerine döşerler. Birbirine zıt bu iki olay (proliferasyon ve harabiyet) arasındaki oran hemen hemen eşittir ve epifizyal plaqın kalınlığı değişmez. Bunun yerine diyafiz kemik merkezinden uzaklaşarak kemiğin boyuna büyümeye sebep olur. Diafiz şaftının enine büyümesi ise kemiğin dış yüzeyindeki periosteumun kemiği şekillendirmesi neticesinde olur. Bu sırada kemik iliği kavitesinin çapındaki artma ile kemik iç yüzden uzaklaştırılır (14,15).

KEMİĞİN YENİDEN ŞEKİLLENMESİ

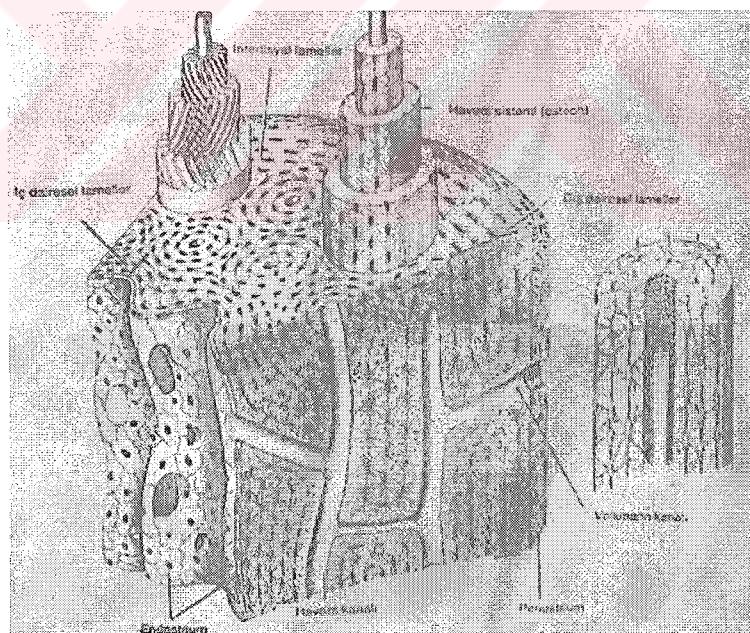
Yaşam boyunca kemik devamlı olarak yapılır ve yıkılır. Kemik büyündükçe yapısını ve şeklini korumak için yeniden şekillenme gösterir. Aynı zamanda patolojik durumlarda da yeniden şekillenme görülür. Örneğin kırık deformitesi aşama aşama yeniden şekillenme gösterir ve kemik stres durumlarına en iyi cevap verecek şekli alır. Kemiğin maruz kaldığı kuvvetin gücünde ya da yönünde meydana gelen değişiklikler kemiğin yapısında ve şeklinde değişikliklere yol açacaktır. Stresin en fazla olduğu yerde korteks ve trabekülalar kalınlaşır ve güçlenir, stresin az olduğu yerlerde ise zayıf ve incedir. Stres her zaman benign değildir. Tolere edilebilecek sınırlarda olduğunda kemiğin cevabı yeni kemik oluşumu ve güçlenme şeklindedir ancak stres aşırı olduğunda yıkım ortaya çıkar. Skoliozda stres konkav kesimde en fazladır ve vertebra

korpuslarında skleroz bu kısımlarda görülür. Konveks bölümde ise daha az stres söz konusu olup osteoporoz gelişir (14).

KEMİĞİN BESLENMESİ

Kemik, kalsifiye hücreler arası madde içinde yerleşen osteositleri içeren lükünlardan oluşur. Kalsifikasyon besleyici sıvıların geçişini engeller. Bunun yerine kemik beslenmesi ‘haversian sistem’ adı verilen vasküler kanallar aracılığı ile olur. Haversian sistem, içerisinde kan damarları bulunan kemik silindirlerden oluşmaktadır. Haversian kanallar kompakt kemikte birkaç milimetre uzaklıkta yerleşen, Volkmann kanalları adı verilen kanallar ile birbirlerine periosteuma ve kemik iliği boşluklarına bağlantı gösteren kanallardır. Bu şekilde periosteal damarlar ile temas sağlanır.

Kemik beslenmesinde besleyici arterden periosteal damarlara, oradan Volkmann kanalları ve haversian sisteme ve daha sonra kapillerlere ve doku boşluklarına geçiş söz konusu olup ardından besin maddeleri kanaliküller aracılığıyla lükünlere ve osteositlere ulaşır(14).



KEMİĞİN YAPISI VE KEMİK HÜCRELERİNİN KOMPOZİSYONU

Kemik morfolojik olarak birbirinden farklı hücreler içerir: osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar. Osteoprogenitör hücreler morfolojik olarak fibroblastlara benzerler ve endosteal ve periosteal yüzeylerde çok sayıda bulunan, kemik oluşumunu sağlayan hücrelere dönüşürler.

Osteoblastlar, osteoprogenitör hücreler ya da preosteoblastlardan köken alırlar ve kemik matriksin sentezinden primer olarak sorumlu olan hücrelerdir. Büyüme ve yeniden şekillenme gösteren kemik yüzeylerde bulunurlar. Bu hücreler kemik kollajeni ve bazı kollajenöz olmayan proteinleri sentezleyebilirler.

Osteositler osteoblastlardan köken alırlar. Mineralize kemik matriks içerisinde bulunurlar ve kemığın beslenmesinden sorumlu oldukları kabul edilir.

Osteoklastlar genel olarak diğer kemik hücrelerinden daha büyüktürler ve çok çekirdekli hücrelerin heterojen bir topluluğunu temsil ederler. Kemik rezorbsiyon alanlarında bulunurlar ve asit fosfotaz gibi lizozomal enzimler içerirler. Osteoklastlar hematopoietik kök hücrenin türevleri olan mononükleer prekürsörlerin birleşmesi ile oluşurlar (14).

KEMİK MATRİKS

Kemik, ağırlığının yaklaşık %65'ini oluşturan inorganik mineraller ve yaklaşık %35'ini oluşturan organik matriks içermektedir. Kalsiyum fosfat minerali bir zayıf kristalli hidroksipatit bileşigidir. Kemığın organik matriksi kollajen ve kollajen dışı proteinlerden oluşur. Organik matriksin %90'ını özellikle tip I olmak üzere kollajen oluşturur. Kollajen dışı proteinler organik kemik matriksin küçük bir bölümünü kapsamakla beraber kemik metabolizmasında önemli bir rol oynarlar. Kemik hücreleri tarafından sentezlenen en önemli kollajen dışı proteinler osteokalsin, osteonektin, fosfoprotein, proteoglikan, siyaloprotein ve proteolipitlerdir. Osteokalsin, kollajen dışı proteinlerin %20'sini oluşturur. Serum osteokalsin düzeyleri kemik metabolizmasının göstergesidir ve mineral dengesi açısından önemlidir (14).

KEMİK MİNERALİZASYONU

Kemik mineralizasyonunda dört ayrı fakat birbirine bağlı aşama mevcuttur.

İlk aşama mineralizasyon için gerekli ortamın sağlanmasıdır. Mineral kristalleri oluşmadan önce hücre dışı kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarında artış görülür. Kalsifikasiyon için matriks

hazırlamak üzere fosfoproteinler, glikoproteinler ve siyaloproteinlerin oranı artar. Alkalen fosfataz ve diğer enzimlerin aktivitesinde artış başlar. Alkalen fosfataz içeren hücre dışı matriks kesecikleri kondrositler ya da osteoblastlardan tomurcuklanarak kemik ve kıkırdaktaki mineral depolanmasında başlangıç aşaması için gerekli ortamı sağlarlar.

İkinci aşama artmış bögesel kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu içeren ortamda ilk mineral kristallerinin oluşmasıdır. Osteonektin, fosfoprotein ve proteolipitler hidroksiapatit depolanmasını kolaylaştırmaktadır.

Üçüncü aşama kemik apatit kristallerinin gelişimidir. Hidroksiapatit ya da diğer kalsiyum fosfatlar mevcut kristallerin yüzeyinde yerlesirler. Kollajen matriks organizasyonu kemik mineral kristallerinin yerleşimini belirler.

Dördüncü aşama matriks yeniden yapılanmasıdır. Mineral birikimini yıkım takip eder ve kalsifiye kıkırdak matriks kemikle yer değiştirir. Gelişmekte olan iskelette endosteal yıkım ve periosteal yapım kemik şaftının büyümесini sağlar.

Yeniden yapılanma sistemik ve bölgesel faktörlerden etkilenir. Kemik metabolizmasını kontrol eden faktörler dört gruba ayrılır ;

- a) Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen hormonlar (paratiroid hormonu, 1,25-dihidroksi vitamin D, kalsitonin)
- b) Sistemik hormonlar
- c) Büyüme faktörleri
- d) Bölgesel faktörler

Paratiroid hormonu ve 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) osteoblastlar üzerinde doğrudan inhibitör etki ile yıkımı uyarırlar. Kalsitonin yıkımı engeller fakat osteoblastları doğrudan etkilemez.

Sistemik hormonlar büyume hormonu , tiroid hormonları, glukokortikoidler, seks hormonları ve insüldür. Glukokortikoidler, insülin ve tiroid hormonlarının kemik ve büyume üzerine direk etkileri varken seks hormonları muhtemelen dolaylı etkiye sahiptir.

Epidermal büyume faktörü, fibroblast büyume faktörü, platelet kaynaklı büyume faktörü ve somatomedinler gibi büyume faktörleri kemik gelişimi üzerinde etki gösterirler. Bu büyume faktörlerinden bazıları kemik üzerinde direkt etkiye sahiptir ancak fizyolojik önemleri tam olarak bilinmemektedir. Yeniden yapılanmayı etkileyen bölgesel faktörler prostoglandinler, osteoklast aktive edici faktör ve kemik kökenli büyume faktörüdür. Prostaglandinler, özellikle E serisi kemik yıkımının uyarıcılarıdır ve kemik gelişiminde lokal düzenleyiciler olarak önemlidirler. Prostaglandinler aynı zamanda kemik hücreleri tarafından üretilirler ve kemik yapımını doğrudan uyarırlar (14).

KEMİK METASTAZLARI

Kemik metastazları primer kemik tümörlerine oranla yaklaşık 25 kat daha sık görülmektedir. Tek bir kemik metastazının saptanması bile tedavi sürecini etkileyebileceği için oldukça önemlidir.

PATOFİZYOLOJİ

Metastatik hücrelerin iskelet sisteme ulaşmasında en sık izlenen yol hematojen yayılımdır. Metastatik lezyonların çoğu birden fazladır çünkü primer tümörden çok sayıda hücre kana geçiş göstermektedir. Tek bir kemik lezyonu saptandığında bu lezyonun metastatik olma olasılığı sadece %10'dur.

İskelet sistemindeki hematopoietik dokuların zengin damarsal beslenmesi neden kanser hastalarının yaklaşık 1/3'ünde kemik metastazı geliştiğini açıklar. Kemik iliği kapillerlerindeki zengin siniüzoidal yataklar ve endotelyal hücreler arasındaki geniş boşluklar tümör hücreleri için oldukça uygun ortam sağlamaktadır. Bu nedenle metastatik lezyonlar kemikte sık olmasına karşın kemiği çevreleyen kas, tendon, ligaman ve yağ gibi yumuşak dokularda daha az görülmektedir.

Erişkinlerde iskelet sistemi metastazlarının %80'den fazlasında primer malignite, prostat, meme, akciğer, böbrek ve tiroid yerleşimlidir. Iskelet sistemi metastazlarının yarından fazlasından erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda meme kanseri sorumludur. Prostat kanserinin kemik metastazında öncelikli anatomik bölgeler vardır. Batson pleksusu yoluyla venöz drenaj nedeniyle lomber vertebralalar, pelvis ve proksimal femur tümör hücrelerinin ilk ulaştığı kapiller yataklarıdır. Her ne kadar sık rastlanan kanserler herhangi bir kemiğe metastaz yapabilirse de bazı bölgelerin tutulumu belli primer lezyonları düşündürmektedir. Örneğin distal ekstremitelerde özellikle el ve ayaklarda metastatik lezyonlar saptandığında akla ilk gelen primer malignite bronş kanseridir. Kafatasını en sık tutan tümörler multipl myeloma, akciğer ve meme kanserleridir. Aksiyal iskelette saptanan metastatik lezyonlardan en sık sorumlu olan kanser de meme kanseridir (1).

KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR

Kemik metastazı saptanan hastaların büyük bir çoğunluğunda primer tümör bilinmekle birlikte bazen kemik metastazları malignitenin ilk ortaya çıkış şekli de olabilir. Iskelet sistemi metastazlarının klinik bulguları arasında hiperkalsemi ve 'hipertrofik pulmoner osteoartropati'

olarak bilinen tablo da mevcuttur. ‘Hipertrofik pulmoner osteoartropati’de parmaklarda çomaklaşma, periosteal reaksiyon ve ağrı görülür. Bronş kanseri olan hastaların yaklaşık 1/20 sinde bu sendrom gelişir.

Kemik metastazları tipik olarak iki şekilde kendini gösterir. Bunlardan en sık görüleni ağrı iken diğer de patolojik kırıktır. Patolojik kırık, kemiği zayıflatarak direncini düşüren kemik lezyonlarının varlığında ortaya çıkan kırıkları ifade etmektedir. Bu tip kırıklar özellikle vücut ağırlığını taşıyan bölgelerde, en sık olarak da vertebralalar ve femurda ortaya çıkmaktadır. Kemik metastazı olan hastaların yaklaşık %5-10’unda patolojik kırık gelişmektedir. Metastatik lezyon saptandığında radyoloğa düşen önemli bir görev de hangi lezyonun kırık için riskli olduğunu belirlemektir. Böylece radyoterapi ya da kemik üzerindeki yükün azaltılması gibi profilaktik önlemler alınacaktır.

Artmış patolojik kırık riskinin radyolojik belirleyicileri, kemik korteksin %50’den fazlasının yıkımı ki bu durumda risk %60-70 oranındadır ve proksimal femurda 3 cm veya daha büyük lezyonların varlığıdır. Radyoterapiden sonra ağrının devam etmesi de artmış patolojik kırık riskine işaret eder. Kemik korteksin %50’den daha azını tutan lezyonlarda patolojik kırık gelişme riski %20’den daha düşüktür. Teorik olarak her metastatik kemik lezyonu kırıga neden olacak şekilde büyüyebilirse de, metastatik hastaların çoğu daha önce başka sorunlar nedeni ile hayatını kaybetmektedir.

Radyolojik olarak metastazlar litik ya da blastik görünümde ortaya çıkabilirse de bazı lezyonların karakteristik radyolojik görünümleri mevcuttur. Blastik(sklerotik) lezyonların ayırıcı tanısında prostat ve meme kanseri ilk planda düşünülmelidir. Renal hücreli kanser ve tiroid kanserinde karakteristik olarak litik lezyonlar görülür. Meme, akciğer ve gastrointestinal sistem metastazlarında sıklıkla litik ve blastik lezyonlar birlikte mevcuttur. Meme kanseri metastazlarının çoğu (2/3’ü) litik karakterde olup blastik lezyonlar sadece %10’unu oluşturmaktadır. Buna rağmen bir kadın hastada blastik lezyonların varlığında ilk planda meme kanserinin düşünülmesinin nedeni ise meme kanserinin kadınlarda en sık görülen malignite olmasıdır.

Litik lezyonlar genellikle blastik lezyonlara oranla daha agresif seyirlidir. Blastik lezyonların varlığı çevredeki sağlam kemik dokunun osteoblastik cevap geliştirecek yeterli zamana sahip olduğunu göstermektedir. Renal hücreli kanser ve tiroid kanserinde görülen tipik litik lezyonlar ise bu tümörlerin aşırı vaskularizasyonu ile birlikte hiperemi ve artmış osteoklastik aktivite ile açıklanabilir.

Litik ya da blastik lezyonların varlığı ve patolojik kırık dışında metastatik kemik lezyonlarının diğer bulguları arasında vertebral pedikülün tutulumu, eşlik eden yumuşak doku kitlesinin

varlığı, vertebra korpusunda kompresyon fraktürü ve beklenenden daha dens bir vertebra korpusunun saptanması sayılabilir. Nadiren periosteal reaksiyon da izlenebilir. Aşırı dens görünümde bir vertebra korpusu varlığında metastaz kuvvetli bir olasılık olmakla birlikte Paget hastalığı ve Hodgkin lenfoma da ayırcı tanıda düşünülmelidir(1).

Erişkinde kemik metastazlarının yaklaşık % 80'i primer meme, prostat, akciğer, tiroid ya da böbrek kanserlerinden kaynaklanır (2).

PROSTAT KANSERİ

Prostat bezi embriyonik hayatın 12. haftasında fetal testislerden salgılanan androjenik hormonların etkisi altında gelişmeye başlar. Prostat, asiner, musküler ve stromal elemanlardan ibaret karmaşık bir organdır. Gerçek pelviste, simfizis pubis ve pubik arkın arkasında, rektumun önünde yerleşir. Koni şeklindeki bez mesane boynu ile devamlılık gösterir. Normal ağırlığı yaklaşık 18 gr'dır. Prostat bezinin glandüler bölümü geniş bir periferik ve küçük bir merkezi zonla birlikte prostatın %95'ini oluşturur. Geri kalan %5'i tranzisionel zon oluşturur. Tranzisionel zon üretranın hemen dış kısmında, veru montanumda lokalizedir ve benign prostat hiperplazisi oluşumunda tümyle sorumlu olduğu varsayılan periüretal bezlerden ibarettir. Prostat kanserinin %60-70'i periferik, %10-20'si tranzisionel ve %5-10'u da santral zondan kaynaklanır. Prostat kanserlerinin çoğu çok merkezlidir.

Prostat kanseri istatistiksel açıdan tüm kanserlerin %32'sini oluşturur. Erkeklerde sık rastlanılan akciğer ve kolon kanserlerine oranla insidansı daha fazladır. Biyolojik davranış ve metastatik potansiyelleri büyük değişkenlikler gösterir. Bu değişkenlikler farklı evrelerdeki prostat kanserlerinde uygun tedavi seçeneklerine ilişkin karmaşa ve çelişkilere yol açmaktadır.

Prostat kanseri bir yaşlılık hastalığıdır. 40 yaş altı erkeklerde nadiren oluşur ve insidansı 80'li yaşlarda doruk noktasına ulaşana kadar giderek artar.

Prostat kanserinin doğal seyri, kanserin evresi, hastanın yaşı, eşlik eden hastalık veya diğer malignitelerin varlığından etkilenir. Tedavi edilip edilmediği göz önüne alınmaksızın genellikle düşük evreli prostat kanserlerinin prognozu iyi, yüksek evrelilerinkine ise kötüdür.

Epidemiyolojik gözlemlere dayanarak prostat kanserinde dört etiyolojik faktörden söz edilmektedir. Bunlar, genetik yatkınlık, hormonal etkiler, diyetetik ve çevresel faktörler ve enfeksiyöz ajanlardır. Son zamanlarda prostat kanserinin ailevi ve kalıtımsal formları tanımlanmıştır. Her ikisi de erken başlangıçlı kansere ilişkindir. Prostat kanserlerinin yaklaşık %9'unu kapsarlar. Kalıtımsal prostat kanseri nadir görülmesine rağmen yüksek derecede penetran otozomal dominant bir genle taşınır. Prostat kanseri insidansı ülkeler ve ırklar arasında

farklıdır. Örneğin Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde yüksek, Güney Amerika ülkelerinde vasat ve Uzak Doğu ülkelerinde düşük bir insidansa sahiptir. Amerikalılar arasında siyah derililerde beyazlardan %50 oranında daha sık görülür.

Birkaç gözlem prostat kanserinde erkek hormonlarının etkisi olduğunu düşündürmektedir. Kastre edilenlerde prostat kanseri oluşmaz. Prostat kanseri hücrelerinin çoğu hormonlara karşı duyarlıdır ve erkek hormonlarının bulunduğu ortamda hızla çoğalır. Kastrasyon, kanser büyümesini dramatik bir biçimde gerileter(16,17).

Prostat kanseri tanı ve takibinde en önemli ilerlemelerden biri, bir tümör belirleyicisi olan prostat spesifik antijen'in (PSA) keşfidir. PSA prostat hücrelerinin sitoplasmalarında salgılanan bir glukoproteindir. Genç yetişkinlerde PSA'nın normal değerleri 0-4 ng/ml arasındadır. Prostat kanserinde PSA üretimi değişkendir ve farklılaşmanın derecesine bağlıdır. İyi farklılaşmış kanser dokusu daha fazla, farklılaşmamış kanser dokusu daha az miktarlarda PSA üretir. PSA'nın en değerli olduğu alan radikal prostatektomi sonrası nükslerin saptanmasıdır. Radikal prostatektomiden sonra PSA sıfır değerine inmelidir. Prostatektomi sonrasında PSA yükselmesinin %42 oranında prostat lojundaki mikroskopik nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. %58 olguda ise sistemik bir nüks söz konusudur ve kemik sintigrafisi bu durumda önemlidir(16).

Prostat kanserinin dört evresi vardır. Evre A kanserleri tranzisyonel zonda bulunur ve benign prostat hiperplazisi cerrahisi sırasında rastlantısal olarak keşfedilir. Evre B kanserleri prostata sınırlıdır. Büyüklüğe ve lokalizasyonuna bağlı olarak B1 veya B2 olabilir. Evre C kanser prostat dışı yumuşak dokuları tutar. Sıklıkla seminal veziküler, periprostatik yağ dokusu, üretral kaslar ve mesane boynu tutulur. Evre D kanserleri metastatik hastalığı gösterir. Evre D1 kanseri pelvik lenf nodüllerini tutar. Prostat kanserinin primer lenfatik drenajı obturator ve hipogastrik lenf nodülleri ile olur. Sekonder drenaj ise ana iliak, presakral, paraaortik ve inguinal bölge lenf nodüllerine olur. Evre D2 kanseri uzak organları ve kemikleri tutar.

Tablo-1: Prostat kanserinin evrelendirmesi (TNM)

Primer tümör (T)	Lenf nodülleri (N)	Uzak metastaz (M)
<p>Tx :Primer tümör tesbit edilememiş</p> <p>To :Primer tümöre ait belirti yok</p> <p>T1 :Klinik olarak belirlenememiş tümör</p> <p>T1a :Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında tümör olması</p> <p>T1b :Rezeke edilen tümörün %5'inden fazlasında tümör olması</p> <p>T1c :PSA yüksekliği nedeniyle yapılan biyopside tesbit edilen tümör</p> <p>T2 :Tümör prostata lokalizedir</p> <p>T2a :Bir lobun yarısına veya daha azına lokalizedir</p> <p>T2b :Bir lobun yarısından fazlasını işgal etmiştir</p> <p>T2c :Her iki lobu tutmuştur</p> <p>T3 :Tümör prostat kapsülünde yayılmıştır</p> <p>T3a :Tek taraflı ekstrakapsüler yayılım vardır</p> <p>T3b :İki taraflı ekstrakapsüler yayılım vardır</p> <p>T3c :Vezikulo seminalise yayılım vardır</p> <p>T4 :Vezikulo seminalise ek olarak çevre dokulara yayılmıştır</p> <p>T4a :Mesane boynu, dış sifinkter veya rektuma yayılım</p> <p>T4b :Levator kasına yayılmış, pelvis duvarına fikse</p>	<p>Nx :Bölgesel lenf nodu metastazı yok</p> <p>N1 :Bölgesel lenf nodüllerinde <2cm ve tek metastaz var</p> <p>N2 :2-5 cm çapında ve çok sayıda lenf nodu metastazı var</p> <p>N3 :>5 lenf nodu metastazı var</p>	<p>M1a :Diğer lenf nodüllerinde metastaz vardır</p> <p>M1b :Komşu organ metastazı mevcuttur</p> <p>M1c :Diğer organ ve sistemlerde metastaz gözlenir</p>

Prostat kanserinin doğal ilerleme seyri bilinmemektedir. Bir varsayıma göre kanserlerin tümü küçük hacimlerde başlar ve gittikçe büyür. Mutasyonlara neden olan genetik insitabiliteye bağlı olarak kanser evresinde ara değişiklikler olur. Sonuç küçük hacimli kanserlerin metastatik formlara doğru düzensiz bir biçimde ilerlemesidir. Lokal yayılımda belli başlı faktör kanserin lokalizasyonudur. Prostat apeks ve tabanını tutan kanserlerin bu bölgelerde kapsül zayıflamış olduğundan erkenden kapsül dışına yayılma olasılığı daha fazladır. Seminal veziküllere yayılım kötü bir прогнозu gösterir ve hastaların %50'sinde uzak metastazlar gelişir. Kan yoluyla en çok kemiklere metastaz yaparlar ve prostat kanserinden ölenlerin %85'inde kemik metastazları vardır. Sık görülen metastatik bölgeler lomber vertebra, pelvis, femur proksimali, torakal vertebralalar, kostalar, sternum ve kafatasıdır. Aksiyal iskelet sisteme yayılının pre ve periprostatik venöz kompleksle ilişkili presakral venlerin oluşturduğu Batson pleksusu yoluyla

olduğu düşünülmektedir. Kemik metastazı olan hastalar sıklıkla asemptomatiktir. Kemik ağrıları, spinal kord kompresyonuna bağlı nörolojik semptomlar veya patolojik kırık semptomları görülebilir. Bu semptomların bulunduğu erkek hastalarda prostat kanserini dışlamak için mutlaka rektal muayene ve PSA tayini yapılmalıdır(16,17). Johannson ve ark. tarafından 1989 da yapılan bir çalışmada prostat kanserli hastaların %24’ünde tanı anında kemik sintigrafisi ile saptanmış metastaz olduğunu bildirilmiştir(18).

Metastatik hastalığın evrelendirilmesinde kemik ve lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu amaçla kullanılan esas yöntemler radyonüklid kemik sintigrafisi, BT ve MR görüntülemedir.

Radyonüklid kemik sintigrafisi sıklıkla ilk tanı anında bazal bir değerlendirme için istenmektedir. Ancak PSA ölçümlerinin kemik metastazı takibinde değerli olması ve maliyeti düşürmesi nedeni ile kemik sintigrafisinin rutin takipte kullanımı sınırlanmıştır. İlk değerlendirmede serum PSA değeri 10-20 ng/ml arasındaki hastalarda kemik metastazı ihtimali %2 dir. 8 ng/ml altında olanlarda ise kemik metastazı hemen hemen hiç görülmez. Bu nedenle kemik sintigrafisi serum PSA düzeyinin 20 ng/ml’nin üzerinde olduğu olgularda yapılmalıdır. Kanser hacmi ne kadar küçük ise kemik metastazı ihtimali de o kadar azdır. Sintigrafide metastaz saptanırsa mutlaka sayılmalıdır çünkü altıdan daha az sayıda metastaz varlığında tedaviye daha iyi yanıt alınmakta ve yaşam süresi daha uzun olmaktadır(9,10). Kemik sintigrafilerinin yalancı pozitiflik oranının %2’den daha düşük olduğu bilinmektedir. Yalancı pozitifliğin sık rastlanılan nedenleri omurganın ve ekstremite eklemlerinin dejeneratif artriti, Paget hastalığı ve bu bölgelerin özellikle kostaların maruz kaldığı travmalardır. Kemik sintigrafisinde açıklaması yapılamayan izole lezyonların ayrıntılı araştırılması gereklidir. İnce kesitli BT veya lokalize MR görüntüleme yararlı olabilir. Aksi halde bir kemik biyopsisine gerek duyulabilir (16).

Abdomen ve pelvise yönelik BT ve MR görüntüleme yöntemleri ise kemik metastazlarının yanı sıra lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerdir. Bu incelemeler serum PSA düzeyi 10 ng/ml’ nin altında olan, iyi ve orta derecede diferansiyel olgularda gereklidir (19,20).

MEME KANSERİ

Meme, modifiye olmuş apokrin bir ter bezidir. Embriyolojik gelişim sırasında ektodermden köken alır. Altıncı haftada her iki tarafta aksilla ile kasık arasında ektodermde süt çizgisi adı verilen bir kalınlaşma meydana gelir. Bu çizgi büyük bir bölümüyle silinirken pektoral bölgelere rastlayan alanda devam eder ve meme dokusunun gelişimini sağlar. Diğer alanlarda süt çizgisinin silinememesi aksesuar meme dokularının gelişimine neden olur.

Süt çizgisinde pektoral bölgede başlangıçta diskoid kalınlaşma olur; sonra lobüllü bir yapı ortaya çıkar. Daha sonra solid kordonlar oluşur. İçeri doğru uzanarak tüp halini alan bu yapılar kanalları ve memenin salgı yapan bölümlerini oluşturacaktır. Areola ve meme başı deride hafif kalınlaşma biçiminde belirginleşir. Doğumdan kısa bir süre sonra meme başı kabararak normal görünümünü alır.

Meme vertikal olarak ikinci kosta ile altıncı kosta, horizontal olarak da parasternal çizgi ile orta aksiller çizgi arasında yer alır. Büyük bir bölümüyle pektoral kas üzerine oturur. Yarım küre biçimindedir. Meme, yüzeyel fasiyanın içinde yerlesir. Alt yüzü pektoralis major ve serratus anterior kaslarını örten fasiya üzerine oturur. Üzerindeki deri ve altındaki pektoral fasiyaya Cooper bağları adı verilen fibröz bantlarla tesbit edilmiştir. Meme bezi loblardan oluşmuştur. Genellikle 10-15 tane olan loblar asinilerden oluşan lobüllere bölünmüştür. Her lob meme başına 12-20 adet laktiferöz kanalla açılmaktadır.

Meme kanseri kadınlarla en sık görülen malign tümördür. Kadınlarda saptanan malign tümörlerin %25-30'unun meme kanseri olduğu görülmektedir. 35 yaşından sonra ölen kadınların %7-9'unda neden meme kanseridir (21).

Rudimanter erkek memesinde patolojik lezyona pek rastlanmaz. Önemsenmeye değer olacak kadar sık rastlanan iki patoloji jinekomasti ve karsinomdur. Erkeklerde meme kanseri nadir görülen bir tümördür. Her 100 kadın meme kanserine karşın, 1 erkek meme kanseri saptanmaktadır. Erkek meme kanseri öströjen artışına neden olan hastalıklarla ilgili görülmektedir. Jinekomasti ve Klinefelter sendromu erkek meme kanseri için risk faktörleridir. Patolojik incelemede kadınlarda görülen tümörler saptanır. Ancak lobüler karsinoma *in situ* erkeklerde görülmez. Klinik olarak sert ve ağrısız tek taraflı bir kitle olarak palpe edilir. Meme başından akıntı, meme başında çekilme ve ülserasyon gibi değişiklikler saptanabilir. Erkekte meme dokusunun az olması nedeniyle tümör üstteki deri ve alttaki toraks duvarını hızla infiltre eder. Erkek memesinin boyutları göz önünde bulundurulduğunda tanı sırasında tümörlerin yaklaşık yarısının bölgesel lenf nodüllerine ve daha uzak yerlere metastaz yaptığını görmek olasıdır. Metastazları kadınlarda olduğu gibidir. Yumuşak dokulara, kemiklere, karaciğere ve akciğere metastaz yapabilir.

Metastatik hastalık için standart tedavi orsiekтомıdır. Bu girişim kadınlarda yapılan kastrasyona göre çok daha etkin remisyon sağlamaktadır(21,22).

Meme kanseri etiyolojisinde endokrin faktörler, çevre faktörleri ve diyet, aile hikayesi, malign ve benign meme hastalığı hikayesi ve radyasyon rol oynamaktadır.

Meme kanseri yavaş gelişen bir tümördür ve gelişimi heterojendir. Meme kanserinde çoğulukla hastalığı hastanın kendisi saptar. En önde gelen belirti memede kitledir. Meme başında spontan akıntı, memede ağrı, deri değişiklikleri ve meme başında renk değişikliği ortaya çıkabilecek diğer bulgulardır. Meme kanserinde metastazlara ait belirtiler de olabilir. Koltuk altında şişlik, kolda ödem, supraklavikuler bölgede şişlik, kemik ağrıları gibi belirtiler meme kanserinde metastazlar nedeniyle oluşmaktadır. Bunlar genellikle primer lezyona ait belirtilerden sonra ortaya çıkarlarsa da çok az hastada memede kansere ait herhangi bir belirti olmadan da saptanabilirler.

Tablo-2 : Meme kanserinde risk faktörleri

Yüksek risk faktörleri
*İlerleyen yaş
*Ailede meme kanseri öyküsü
*Premalign meme lezyonları
*Diğer memede kanser öyküsü
*Erken menarş (<12 yaş)
*Geç menapoz (>52 yaş)
*Hiç doğum yapmamak
*İlk doğumunu 31 yaşından sonra yapmak
Düşük risk faktörleri
*Oral östrojenler
*Over, uterus, kolon kanseri öyküsü
*Alkol alışkanlığı

Meme kanserinde en önemli fizik muayene bulgusu memede kitledir. Kitle genellikle tek taraflı, tek, solid, yüzeyi düzgün olmayan, hareketsiz ve genellikle ağrısızdır. Muayene ile memede kitle saptandığında mammografi ve ultrasonografi ile kitle değerlendirilir ancak kesin tanı biyopsi ile konulur. Gerekli tedavinin planlanması, прогноз tayini ve değişik tedavi programlarının sağlıklı olarak karşılaştırılabilmesi için evrelendirme gereklidir. Evrelendirme hastalığın yaygınlığına

göre hastaların gruplandırılmasıdır. Bu da fizik muayene, laboratuar bulguları ve radyolojik inceleme bulgularına dayanarak yapılır.

Tablo-3 : Meme kanserinin evrelendirmesi (TNM)

Primer tümör (T)	Lenf nodülleri (N)	Uzak metastaz (M)
Tx : Eksik inceleme To : Primer tümör bulgusu yok T1 : Tümör <2cm T1a: Pektoral kasa fiks değil T1b: Pektoral kasa fiks T2 : Tümör 2-5 cm arası T2a: Pektoral kasa fiks değil T2b: Pektoral kasa fiks T3 : Tümör >5 cm T3a: Pektoral kasa fiks değil T3b: Pektoral kasa fiks T4 : Göğüs duvarı yada deriye yayılmış T4a: Göğüs duvarına fiks T4b: Ödem, ülserasyon, satellit nodül T4c:a+b	Nx : Eksik inceleme No : Lenf nodu metastazı yok N1 : Lenf nodu metastazı var N1a: <2cm lenf nodu metastazı N1b: Lenf nodüllerinde belirgin metastaz i) 1-3 lenf nodülünde 0.2-2 cm metastaz ii) 4 veya daha fazla lenf nodülünde 0.2-2 cm metastaz iii) 2 cm'den küçük fakat lenf bezini kabsülüne taşan metastaz iv) 2 cm veya daha büyük lenf nodülü metastazı N2 : Birbirlerine ve çevreye fiks lenf nodu metastazı N3 : Supraklaviküler lenf nodu metastazı	Mx : Uzak metastaz araştırılmalı Mo : Uzak metastaz yok M1 : Uzak metastaz var

Evre Tis : İn situ

Evre x : Evrelendirilemedi

Evre I : T1a, No, Mo

T1b, No, Mo

Evre II : To, N1a (N1b), Mo

T1a (T1b), N1a (N1b), Mo

T2a (T2b), No, Mo

T2a (T2b), N1a (N1b), Mo

Evre IIIA: To, N2, Mo

T2a (T2b), N2, Mo

T3a (T3b), No, Mo

T3a (T3b), N1, Mo

T3a (T3b), N2, Mo

Evre IIIB: Herhangi T, N3, Mo

Herhangi T, herhangi N, Mo

Evre IV : Herhangi T, herhangi N, M1

Tedavi öncesi değerlendirmede dikkatli bir anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayeneye ek olarak evre I-II tümörlerde tam kan, karaciğer fonksiyon testleri, ön, arka ve yan toraks grafisi, mammografi yapılmalıdır. Evre I-II'de rutin kemik sintigrafisi yapılması genel kabul görmemektedir. Ancak bu evredeki hastalarda kemik ağrıları varsa kemik sintigrafisi incelemelere eklenmelidir. Hasta evre III-IV ise diğer incelemelere ek olarak karaciğer taraması ve kemik sintigrafisi rutin olarak yapılmalıdır. Açıklanamayan sitopenisi ve lökoeritroblastik kan yayması olanlarda kemik iliği incelemesi, kemik sintigrafisinde şüpheli lezyonu olanlarda ya da kemik ağrıları olanlarda kemik grafileri mutlaka yapılmalıdır. Ameliyat öncesi değerlendirilen hastalarda bazı biyolojik belirleyici düzeylerinin tespiti de yapılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanlar karsinoembriyonik antijen (CEA), ferritin ve human koriyonik gonadotropin (hCG) dir. Metastatik meme karsinomu olan hastaların %70'inde CEA, %50'sinde hCG ve %67'sinde ferritin düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır(21). Ferritin, meme kanserine özgü bir tümör belirleyicisi olmamasına rağmen, son yıllarda özellikle metastaz görülen olgularda yüksek bulunmuş ve meme kanseri olduğu bilinen olgularda yüksek bulunmasının kemik metastazı olasılığı açısından yol gösterici olduğu bildirilmiştir (23). Tedavi altındaki meme kanserli olgularda kemik metastazı teşhisinde ferritin duyarlığının yüksek olduğu, hatta CA 15-3 ve b2 mikroglobulin ile birlikte bakıldığında sensitivitenin daha da arttığı, ayrıca ferritin ile CA 15-3 düzeyleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Tedaviden sonra nükslerin erken tanınmasında seri çalışmalar yararlı olabilecektir(24).

Meme kanserinin tedavi sonrası takibinde kemiğe metastaz sık karşılaşılan bir bulgudur. Hareket sisteminin temelini teşkil eden kemikteki metastazlar ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, kord kompresyonu gibi komplikasyonlara neden olurlar. Bu açıdan erken tanı ve tedaviyi gerektirirler(21). İnfiltratif duktal karsinom, kemik, akciğer parankimi, karaciğer ve beyne uzak metastaz yaparken, infiltratif lobüler karsinom meningeal ve serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimindedir (24,25). Kemik metastazlarının sikliği primer tümörün büyütüğü, pozitif lenf nodu ve evre gibi değişkenlere göre farklılık gösterir (21,26). Aksilla negatif olgularda kemik metastazı %9 iken, pozitif olgularda %30 kadardır. Aksiller lenf nodu 5 veya daha fazla sayıda pozitif olgularda, uzak metastaz gelişme riski daha yüksektir(27,28,29). Tümör nüklear diferansiyasyon derecesi kemik metastaz sikliğini etkileyen faktörlerden biridir. Nüklear diferansiyasyon derecesi arttıkça kemik metastaz sikliği azalırken, organ metastaz sikliği artar. Tüm meme kanseri olgularının ortalama 2/3'sinde östrojen reseptörü pozitiftir. Östrojen reseptörü pozitif olan tümörler kemiğe,

östrojen reseptörü negatif olan tümörler daha çok diğer organlara metastaz yapma eğilimindedir (30,31).

Meme kanserinde metastazların en sık kemiklerde olduğu bilinmektedir. Lezyonların çoğu osteolitiktir. Kemik lezyonlarının radyografik görüntü verebilmesi ve saptanabilmesi için 1.5 cm'den büyük olması ve %50'den fazla demineralizasyon olması gereklidir. Bu nedenle rutin iskelet araştırmaları kemik metastazlarının erken dönemde tanınmasını sağlamayacaktır.

Kemik sintigrafisi kemik radyografisinden daha duyarlıdır. Asemptomatik kemik metastazlarının erken tanınmasında yardımcı olabilir. Ancak diğer patolojileri ekarte etmek için klinik bulgular ve kemik radyografisi ile birlikte değerlendirilmelidir. Kemik ağrılarından yakından hastaların %35'inde kemik sintigrafisinde patoloji saptanır. Böyle hastaların kemik radyograflerinde de patolojik bulgu varsa kemik sintigrafisinde patoloji saptanma oranı %80 değerlerine ulaşır. Meme kanserli hastada bölgesel nükslerin ya da uzak metastazların erken tesbiti ve başlanacak uygun tedavi tümörü kontrol altına alabilecektir. Diğer yandan ikinci primer odağın saptanması açısından meme kanseri tanısı konularak tedavi yapılmış hastalar belirli aralıklarla çok dikkatli izlenmelidir.

Meme kanserinde nüksler lokal, bölgesel ve yaygın olmak üzere ayrılabilir. Lokal nüksler kalan meme dokusunda, skatris üzerinde, göğüs duvarında, yumuşak dokuda ve kaslarda oluşabilmektedir. Bölgesel nüksler ise aksiller, mammaria interna, supraklavikuler ve rotter nodüllerde tümör gelişmesidir. Yaygın hastalık (metastatik hastalık) özellikle kemikler, akciğer, plevra, yumuşak dokular ve karaciğer olmak üzere tümörün uzak dokularda nüks etmesi anlamına gelmektedir. Hastayı takip eden hekimin üzerine düşen en önemli görev, bu sıralanan alanlarda oluşabilecek nüksleri tedavi edilebilir bir aşamada iken yakalamaktır.

Nükslerin çoğu tedaviden sonraki 36 ay içinde gelişmektedir. Ancak birçok vaka uzun yıllar sessiz kalabilir. Bu nedenle hastaların izlemeleri hiçbir problem olmasa dahi uzun süre düzenli şekilde yapılmalıdır (21).

BÖBREK TÜMÖRÜ

Böbrek tümörleri gün geçtikçe gelişen yeni tetkik ve görüntüleme yöntemleri sayesinde daha sık tanınmakta ve daha erken yakalanmaktadır. Renal hücreli karsinom (renal cell carcinoma, RCC), şeffaf hücreli karsinom, Grawitz tümörü, hipernefrom gibi adlarla da anılmaktadır. Ailesel formu da vardır. Renal hücreli karsinom (RCC) yetişkin kanserlerinin yaklaşık %3'ünü teşkil eder ve tüm primer malign böbrek tümörlerin %85'ini oluşturur. Renal hücreli karsinom en sık 5. ve 6. dekada ortaya çıkar ve erkek/kadın oranı 2/1 dir.

Renal hücreli karsinomun nedeni bilinmemektedir. Diyet, hormonlar, kromozom anomalileri ve onkogenler yanında çevresel ve mesleki risk faktörlerini de kapsayan çeşitli etiyolojik hipotezler vardır. Von-Hippel-Lindau Sendromu (Serebeller hemangioblastoma, retinal anjiyomata ve çift taraflı renal hücreli karsinom), at nalı böbrek, yetişkin polikistik böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliğindeki kazanılmış renal kistik hastalıkta iyi bilinen artmış insidansa ek olarak nadir görülen bir ailevi renal hücreli karsinom olgusu da mevcuttur. Sigara içiminin renal hücreli karsinom gelişme riskini en az iki kez artırdığı düşünülmektedir. Analjezik nefropatisine yol açan ve primer olarak fenasetin içeren ağrı kesicilerin kötü kullanımı renal hücreli karsinom gelişimi ile kuvvetli şekilde bağlantılıdır. Artmış renal hücreli karsinom insidansı ayakkabıcılarında, deri tabaklayanlarda, kadmiyum ve çeşitli petrol ürünleri ile asbestozla çalışanlarda rapor edilmiştir. Kahve alımı, diüretik kullanımı, obezite ve östrogen kullanımı da insidansını arttırır. Herediter özellik, 3. kromozomun kısa kolu ve 8. kromozomun uzun kolu arasında dengeli translokasyon ile oluşan otozomal dominant genle taşınır.

Renal hücreli karsinolar vasküler tümörlerdir. Renal kapsülden perinefrik yağ ve komşu organlara direkt invazyon ya da renal ven içine direkt uzanım ile yayılma eğilimindedir. Yaklaşık olarak hastaların 1/3'ünde teşhis edildiği anda metastatik bulgular vardır. En sık uzak metastaz yeri akciğerlerdir. Karaciğer, kemik, aynı taraf komşu lenf nodu, adrenal bez ve karşı böbrek de hastlığın sık yayıldığı yerlerdir (16,20).

Tablo-4 : Böbrek tümörünün evrelendirmesi (TNM)

Primer tümör (T)	Lenf nodülleri (N)	Uzak metastaz (M)
Tx: Primer tümör belirlenemez T0: Primer tümör bulgusu yoktur. T1: Tümör böbrekte sınırlanmış, 4 cm. yada daha küçük T2: Tümör böbrekte 4 cm'den daha büyüktür T3: Tümör majör venlere yayılır veya surrenal yada perinefrit dokulara yayılır ama genoto fasiasını geçmez. T3a: Tümör adrenal gland yada perinefritik dokulara yayılır ama gerota fasiasını geçmez. T3: Tümör büyük oranda renal ven yada vena cava'ya yayılır. T4: Tümör gerota fasiası dışına yayılır.	Nx: Regional lenf nodları belirlenemez N0: RLN tutulumu yok. N1: Tek bir nod tutulumu, 2 cm yada daha düşük N2: Tek bir nod tutulumu, 2 cm'den büyük ama 5 cm.'i geçmeyen yada hiç birisi 5 cm'den büyük olmayan multipl lenf nodları. N3: 5 cm'den daha büyük lenf nodu tutulumu	Mx: Uzak metastaz varlığı tespit edilemez. M0: Uzak metastaz yok. M1: Uzak metastaz var.

Evre I	:T1, No, Mo
Evre II	:T2, No, Mo
Evre III	:T1, N1, Mo T2, N1, Mo T3a, No (N1), Mo T3b, No (N1), Mo
Evre IV	:T4, Herhangi N, Mo Herhangi T, N2 (N3), Mo Herhangi T, herhangi N, M1

KEMİK METASTAZLARININ SAPTANMASINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

DİREKT GRAFİ

Direkt grafilerde kemik metastazının saptanması için kemik mineral içeriğinin %50 ve üzerinde kaybı söz konusu olmalıdır. Tümör hücreleri kortekste değil de kemik iliginde büyümeye gösterirse radyografik taramanın duyarlılığı azalacaktır(32,33). Kemik metastazı taramasında direkt grafının duyarlılığı metastazın yerleşimine göre değişir. Kostalarda ve pelviste vertebralara oranla duyarlılık daha fazladır (34). Kemik metastazlarının yaklaşık %10-%40 kadarında direkt grafi normal iken kemik sintigrafisi pozitiftir. % 5'ten daha azında ise kemik sintigrafisi normal olup direkt grafi ile tanı konabilmektedir. Kemik metastazlarında radyografik dansite paterninin değişmesi hastalık progresyonuna, tedaviye bağlı iyileşmeye ya da radyasyon osteonekrozuna ikincil olabilir(2).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

BT ile organizmadaki yapı ve oluşumların dansite farklılıklarını ve geometrik yapıları ortaya konarak hastalıklar tanımlanmaya çalışılır. BT'de kesitsel görüntü bilgisayarlar yardımı ile elde edilir. Bilgisayarların görüntü oluşturmak için gerek duyduğu bilgiler X ışınları yardımı ile sağlanır. X ışınları hasta vücutundan geçtikten sonra detektör zincirine ulaşır. Detektörlerde hasta vücutundaki emilim sonucu X ışınında ortaya çıkan zayıflama miktarı hesaplanarak görüntü oluşturulur (5).

Kas iskelet sistemi görüntülenmesinde BT önemli bir yer tutmaktadır. BT'nin anatomik yapıların ayrıntılı değerlendirilmesi, organlar arasındaki ilişkilerin gösterilmesi ve iki taraflı karşılaştırmanın kolaylıkla yapılabilmesi gibi avantajları vardır. Direkt grafi ile

karşılaştırıldığında artmış kontrast duyarlılığı kemik dışındaki anatominin de oldukça iyi tanımlanmasını sağlar. Spiral BT'deki son gelişmeler ile elde edilen reformat görüntüler sayesinde anatomik yapıların multiplanar değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Kemik metastazlarının çoğu direkt grafi veya kemik sintigrafisi ile saptanabilmektedir. Kimi zaman asemptomatik kemik metastazları başka bir nedenle yapılan BT incelemesinde yakalanmaktadır. Metastatik lezyonların BT görüntüleri radyografi ile benzerdir. Bununla birlikte litik ya da sklerotik tanımlamasına ek olarak BT ile metastatik lezyonun radiyal yayılımı daha iyi ortaya konmaktadır. Bu, özellikle biyopsi ya da radyoterapi alanlarının belirlenmesinde önemlidir. BT özellikle vertebral kolon gibi kompleks anatomik bölgelerde yerleşen metastatik lezyonların saptanmasında en önemli görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. BT çoğunlukla kemik sintigrafisinde şüpheli lezyonlar saptanıp direkt grafi ile korele edilemediğinde bu lezyonların tanımlanması açısından önemlidir (35).

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MR görüntüleme artmış yumuşak doku kontrasti ile anatomik detayları oldukça iyi ortaya koyar ve diğer görüntüleme yöntemlerine oranla çok daha fazla anatomik yapının değerlendirilmesini sağlar. Bu durum özellikle kas, tendon, ligaman, kıkırdak ve meniskal yapıların incelenmesinde önemlidir. Kemik iliği değişikliklerinin saptanmasında da oldukça duyarlıdır. Az miktardaki yumuşak doku kalsifikasyonlarının ve kemik korteksteki küçük değişikliklerin görüntülenmesinde BT, MR görüntülemeye oranla daha başarılıdır (35).

MR kesit alma temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Hastanın bütün vücutunu içine alacak bir gantri içerisinde çok güçlü bir manyetik alan oluşturulur. Görüntüleme temeli bu güçlü manyetik alan içeresine yerleştirilmiş bir organizmada gerçekleşen atomik- moleküler düzeydeki etkileşimlere dayanmaktadır. Burada elde edilen veriler daha sonra bilgisayarlarda değerlendirilir ve görüntüleme ünitesinde de resimlere dönüştürülür.

Spin Eko

Spin eko MR görüntülemede en çok kullanılan sekanstır. Bu sekansta dokuya önce 90 derecelik RF pulsu gönderilerek longitudinal vektör x, y düzleme yatırılır. Dipollerin bir süre defaze olmalarına izin verilip, dokuya bir RF dalgası gönderildiğinde dipol yönleri yatay düzleme haraket yönlerinin tersine doğru hareketlenecek ve vektörün ilk yatırıldığı pozisyon'a doğru toplanmaya başlayacaklardır (refaze olacaklardır). 180 derecelik pulstan

sonra 90 derece ve 180 derecelik pulsar arasındaki süre (TE/2) kadar daha beklenirse dokudan güçlü bir sinyal kaydı alınacaktır. Spin eko sekansında kullanılan 90 derecelik puls sonrasında defaze olan protonlardan öne geçenler 180 derecelik puls ile en arkada kalacaklardır. Kullanılan 180 derecelik puls manyetik alan inhomojenitelerinden kaynaklanan transvers relaksasyon etkilerini ortadan kaldırır ve sadece mikroçevre etkileri ile oluşan transvers relaksasyon (T2) ortaya çıkar.

TR zamanı kısa tutulduğunda dokular arasında T1 farklılıklarını belirginleştir ve elde edilen sinyal T1 ağırlıklı olur. TR zamanının uzun tutulması, görüntüde T1 ağırlığının azalmasına neden olur. Diğer taraftan TE süresinin kısa tutulması protonların x,y ekseninde yeterince dağılamamaları nedeniyle T2 ağırlığının az olmasına yol açar. TE zamanı uzun tutulduğunda görüntünün T2 ağırlığı artar.

Spin eko sekansında TR 700 msn'nin altında kısa, 2000 msn'nin üzerinde uzun kabul edilir. TE ise 20-30 msn altında kısa, 70-80 msn üzerinde uzun kabul edilir. Spin eko sekansı ile elde edilen görüntüler TR ve TE zamanına göre T1, T2 veya proton dansite ağırlıklı olabilir. T1 ağırlıklı bir görüntü elde etmek için TR ve TE kısa tutulmalıdır. T2 ağırlıklı bir görüntü için hem TR hem TE uzun tutulmalıdır. TR uzun, TE kısa olduğunda ise proton dansite ağırlıklı görüntüler elde edilir. T1 ağırlıklı kesitlerde anatomik detay daha iyi görülürken T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon demonstrasyonu daha iyidir.

İnversion Recovery (IR)

IR ters dönüşün düzeltmesi anlamını taşımaktadır. Spin eko sekansına benzemekle birlikte sekansın başlangıcında kullanılan 180 derecelik puls ile ondan ayrılır. Bu sekansta kullanılan 180 derecelik puls istirahat halindeki longitudinal vektörü manyetik alan yönünün tam tersini gösterecek şekilde ters yüz eder (z ekseni yönüne çevirir). “Inversion Time” (TI), geri dönüş süresi denilen bir süre kadar beklenir ve bu süre içerisinde kazanılan vektör 90 derecelik bir puls ile x, y düzlemine yatırılır. Daha sonra spin eko sekansında olduğu gibi 180 derecelik pulsar kullanılır. IR sekansında hem T1 hem T2 ağırlıklı görüntüler elde edilebilmektedir. Bu sekansta TR ve TE süreleri yanısıra TI zamanı da bir parametre olarak karşımıza çıkar. IR ve TR zamanları görüntünün T1 ağırlığı üzerinde etkili iken TE zamanı T2 ağırlık üzerinde etkilidir. IR sekansında çok önemli diğer bir nokta IR zamanının iyi seçilmesi ile bazı dokulardan gelen sinyallerin silinmesidir. 180 derecelik pulsun kesilmesi ile birlikte 180 derece ters dönen longitudinal vektör -Mo büyüklüğünde iken önce sıfırda eşitlenip sonra da istirahat haline doğru (+Mo) büyümeye başlar. Bu süreç T1 süresi kısa dokularda kısa sürede

gerçekleşirken, uzun dokularda daha çok zaman alacaktır. Bu nedenle her dokuda longitudinal vektörün sıfıra eşitlenme süresi farklı olacaktır. T1 zamanı sonunda dokuya gönderdiğimiz 90 derecelik puls tüm dokulardaki longitudinal vektörü x, y düzlemine yatıracaktır. Sinyalini silmek istediğimiz dokunun longitudinal vektörünün sıfır olduğu anda 90 derecelik puls gönderirsek dokuda yatırılacak vektör olmadığı için x, y düzleminde vektör oluşamayacak ve sekansın sonraki kısımlarında o dokudan sinyal elde edilemeyecektir. Pratikte bu özellik daha çok yağ dokusunun baskılanmasında kullanılmaktadır ve bunun için kullanılan IR sekansi STIR (Short Tau Inversion Recovery) olarak bilinmektedir.

Ekoplanar Görüntüleme

Bilinen en hızlı MR inceleme sekansıdır. Ancak çok güçlü ve hızlı gradient sargılar, çok homojen bir magnet ve çok hızlı bilgisayar sistemleri gereklidir. Ekoplanar görüntüleme'yi (EPG) bildiğimiz klasik sekanslara adapte etmek ve çok kısa sürede görüntüler elde edebilmek mümkündür. Spin eko adaptasyonu diyebileceğimiz uygulamada, tek uyarılık 90 derecelik puls ve ardından 180 derecelik puls gönderilir. Daha sonra gradientlerin çok hızlı açılıp kapatılması ile tek bir kesit için gerekli sinyaller elde edilebilmektedir. Önce 180 derecelik RF sinyali ardından 90 derecelik ve 180 derecelik puls gönderilecek olursa IR EPG kombinasyonu yapılabilecektir. Bunun dışında GRE sekans kombinasyonları da uygulanabilmektedir.

EPG uygulamalarında görüntü kalitesi klasik sekanslarda elde edilenlerin altındadır. Bununla birlikte çok hızlı inceleme yapılabilmesi çok önemli bir avantajdır.

Görüntüleme Süresi

Manyetik rezonans görüntülemede inceleme süresi kullanılan sekansa göre değişmektedir. Spin eko sekansında süreyi üç parametre belirler. Bu parametreler; TR süresi, kullanılan faz kodlama basamak sayısı(Matriks) ve puls sekansının her bir faz kodlama basamağı için tekrarlanma sayısıdır(NEX, number of excitations).

$$\text{Görüntüleme süresi} = \text{TR} \times \text{Matriks} \times \text{NEX}$$

Bu süre bir tek kesitin alınması için gereken süredir. Ancak MR'da kullanılan çok kesitli görüntüleme tekniği ile bir kesit için gereken sürede birden çok kesit elde edilebilmektedir. Bu, ilk kesitin uyarılması ve ardından gelen sinyalin kayıt edilmesinden sonra o kesitin relaksasyonu beklenirken ardışık kesitlerin sırayla uyarılmaları ile gerçekleştirilir. En son kesit için yapılan uyarı ve sinyal kayıt işlemleri bitirildikten sonra yeniden ilk kesite dönülverek farklı bir faz kodlama basamağı için işlem yeni baştan tekrarlanır. İlk kesitin iki uyarısı arasında TR ile belirlenen süre aşılamaz. Bu nedenle alınabilecek kesit sayısı TR ve TE zamanlarının seçimi ile yakından ilişkilidir ve "(TR/TE) + sabit" formülü ile hesaplanabilir.

IR sekansında TI süresi alınabilecek kesit sayısını spin eko sekansına oranla azaltır. İnceleme süresi aynı formülle hesaplanabilir.

Görüntü Özellikleri

Görüntü kalitesini etkileyen, sinyal görüntü oranı, kontrast gürültü oranı, uzaysal rezolüsyon, matriks, FOV, NEX gibi birçok faktör vardır.

a) Sinyal Gürültü Oranı:

Uyardığımız kesitten gelen sinyaller MR görüntüsünün oluşturulmasında kullanılan temel verilerdir. Ancak elde ettiğimiz sinyallerin tümünün uyardığımız dokuya ait olması mümkün değildir. Uyardığımız kesit dışında kalan dokulardan ve dış etkenlerden kaynaklanan istenmeyen sinyaller olacaktır. En önemli gürültü kaynakları; hastanın vücudu, gradient sargılar ve sinyal güçlendirici elektronik devrelerdir. Sinyalimizde gürültü seviyesini ifade etmek üzere S/N (sinyal/noise) oranı kullanılır. Bu oranın artması görüntünün kontrast kalitesini arttırır. S/N oranını artırmak için dokudan elde edilen sinyali artırmak gerekir. Uygun teknik koşullar sağlandıktan sonra MR sisteminde elde edilebilecek sinyali artırmamanın iki temel yolu vardır. Birincisi voksel içerisindeki proton sayısını artırmaktır. Proton sayısı direkt olarak artırlamayacağından voksel hacminin artırılması ile daha güçlü sinyal elde edilmesi sağlanabilir. Kesit kalınlığının artırılması, matriks sayısının azaltılması ve FOV'un büyütülmesi voksel boyutlarını artıran değişkenlerdir. Bu üç parametre uzaysal rezolüsyon ile yakından ilişkilidir ve voksel boyutlarının artması uzaysal rezolüsyonu düşürür. S/N oranını artırmamanın diğer bir yolu da daha çok ölçüm yapmaktadır. Her bir faz kodlama basamağı için puls sekansını birden fazla tekrarlayarak elde edilen sinyalde S/N oranını artıralımızıza. Puls sekansının aynı faz kodlama basamağı için birden fazla tekrarlanması NEX kısaltması ile ifade edilir. S/N oranı NEX'in karekökü ile doğru orantılı olarak artar. Diğer

taraftan NEX görüntüleme süresini artıran önemli bir parametredir. Magnet gücünü S/N oranı üzerinde NEX benzeri bir etkisi vardır. Dış manyetik alan gücü arttıkça elde edilen sinyalin amplitütü, dolayısıyla S/N oranı artar. Güçlü magnetlerde bu avantaj NEX sayısının düşürülmesi ve inceleme süresinin azaltılması lehine kullanılır.

b) Kontrast Gürültü Oranı:

Kontrast iki farklı doku arasındaki intensite farkı olarak tanımlanmaktadır. MR'da kontrasti belirleyen ve operatörün kontrol edebileceği bazı parametreler vardır. Bunlar görüntülemede seçilen sekans tipi ile TR, TE, TI ve gradient sekanslarda kullanılan FA gibi değerlerdir. Bütün bu faktörler sabit kabul edildiğinde kontrast iki ayrı dokunun S/N oranlarının farkı şeklinde formüle edilerek sayısal bir değere dönüştürülebilir. Bu değer kontrast gürültü oranı (C/N) olarak bilinir. C/N oranının yüksek olması bir lezyonun saptanması için gerekli fakat yeterli değildir. İçinde bulunduğu bir doku ile aynı C/N değerleri taşıyan bir lezyon ancak anatomik yapıyı bozmuşsa saptanabilir. Ancak lezyon sınırlarını çevresindeki dokudan ayırt etmek mümkün değildir.

c) Uzaysal Rezolüsyon:

Uzaysal rezolüsyon en küçük oluşumu ayırt etme yeteneğidir. Uzaysal rezolüsyon voksel boyutları ile yakından ilgilidir. Voksel boyutlarının küçültülmesi daha küçük yapıların saptanabilirliğini artırrır. Kesit kalınlığını düşürmek, vokselin z eksenindeki boyutunu küçültecek dolayısıyla uzaysal rezolüsyonu artıracaktır. Voksel boyutunu küçültlen diğer parametreler faz ve frekans kodlama gradient güçlerinin yükseltilmesi ve yine bu gradientler ile kontrol edilen FOV'un küçültülmesidir.

Diger taraftan voksel boyutlarının küçültülmesi S/N oranını ve dolayısıyla C/N oranını azaltan ve lezyonun saptanabilirliğini düşüren bir faktördür. Bu nedenle uzaysal ve kontrast rezolüsyon arasında bir denge kurularak lezyonun saptanabilirliği artırılmalıdır (5).

KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Kemik sintigrafisi duyarlılığı yüksek, özgüllüğü düşük bir görüntüleme tekniğidir. Özgüllüğünü artırmada anamnez, tutulum lokalizasyonu ve diğer laboratuvar bulguları kullanılmalıdır. Kemik lezyonları, kemik dokuda % 50'ye yakın kayıp olduktan sonra radyografik olarak görüntülenebilir. Oysa kemik sintigrafisi ile % 1 gibi az kemik kaybında bile görüntüleme mümkündür. Tümörler hadiselerde, artritlerde, osteomyelitte, avasküler nekrozda, kırıklarda (stres, okkult veya travmatik), metabolik kemik hastalıklarında (Paget, hiperparatiroidi, fibröz displazi vb) lezyonların görüntülenmesinde kullanılır. Metastatik

hastalıkların evrelemesinde sintigrafi genellikle kemik ağrısı, alkalen fosfataz yüksekliği veya yüksek serum kalsiyum seviyesi varlığında istenilmektedir. Metastaz tanısı koymada sintigrafinin diğer görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi daha değerlidir. Kemik sintigrafisi, ilgili radyoaktif ajanın iskelet sisteminde dağılımını planar (iki boyutlu) ve/veya tomografik (3 boyutlu) olarak görüntülemeye yarayan bir tanısal görüntüleme çalışmasıdır. Tüm vücut kemik sintigrafisinde aksiyal ve uzun kemikleri kapsayan, iskeletin anterior ve posterior planar görüntüleri elde edilmektedir. Gerekli görüldüğünde ek görüntü alınabilir. Kemik SPECT'i (single foton emisyon tomografisi), iskeletin belirli bir bölgesinin tomografik görüntülerini yansıtır. Çok fazlı kemik sintigrafisi genelde kan akımı görüntüleri, erken (kan havuzu) ve geç dönem planar görüntülerden oluşmaktadır. Kan akımı görüntülerinde radyofarmasötik enjeksiyonunun ardından incelenmesi istenen bölgenin dinamik sekans görüntüleri elde edilmektedir. Erken dönem (kan havuzu) görüntüleri, incelenmek istenen bölgenin radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki 10 dakika içinde elde edilen bir ya da daha fazla sayıdaki statik planar görüntülerden oluşmaktadır. Geç görüntüler, genellikle enjeksiyondan 2 ile 5 saat arasında alınan, planar ya da tomografik olabilen, tüm vücut veya incelenmek istenilen bölgeyle sınırlı statik planar görüntülerdir. Gerekli görüldüğünde radyofarmasötik enjeksiyonundan 24 saat sonra geç ek görüntü alınabilir. Metabolik değişiklikler, anatomik değişikliklerden önce gerçekleştiğinden kemik sintigrafisi kemikteki patolojileri genellikle rutin radyogramlar gibi anatomik görüntüleme yöntemlerinden daha önce saptayabilmektedir. Radyofarmasötığın tüm vücutta dağılması ile bütün iskeletin değerlendirilebilmesi yöntemin diğer bir avantajıdır.

Radyofarmasötik:

Kemik sintigrafisi için kullanılabilecek birçok Tc-99m ile işaretli radyofarmasötik bulunmaktadır (örneğin difosfonat, pirofosfat). Günümüzde kemik sintigrafisinde difosfonatlar kullanılmaktadır. Difosfonatlar kemik yüzeyinde osteoblastik aktivite ve kanlanmasıyla orantılı olarak tutulurlar. Difosfonatların kemik dokuda tutulumunu etkileyen en önemli faktör kan akımıdır. Verilen işaretli difosfonatların yaklaşık yarısı üriner yolla atılırlar. Metabolik kemik hastalıkları, yaygın metastazlar gibi durumlarda üriner yolla atılan aktivite düşer, kemik dokuda tutulan aktivite miktarı artar. Eğer buna bağlı böbrekler silik izlenirse buna “süper scan” denir. Böbrek yetmezliğinde üriner atılım azalır, zemin (background) aktivite bariz artar (36). Tc-99m böbrekler yoluyla atıldığından mesane en yüksek radyasyon dozuna maruz kalan organdır. Hastaların işlem öncesi ve sonrasında hidrasyonun sağlanması da bu nedenle önemlidir (1). Erişkin hastalara verilen aktivite 740 ile 1110MBq

(20-30 mCi) arasındadır. Aşırı obez hastalar için verilecek aktivite 11-13 MBq/kg (300-350 mCi/kg) oranında arttırılabilir.

Kemik sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötikler oksidasyon'a maruz kalmamalıdır. Multi doz içeren vial içine hava kaçması önlenmelidir. Radyofarmasötik enjekte edilmeden önce kalite kontrolü yapılmalıdır.

Tablo-5 : Erişkinler için radyasyon dozimetresi

Erişkinler için Radyasyon Dozimetresi*			
Radyofarmasötik	Verilen Aktivite MBq (mCi)	En Yüksek Doz† alan Organ mGy(rad)	Efektif Doz‡ mSv (rem)
Tc-99m Fosfat ve Fosfonatlar	740-1110 i.v. (20-30)	0.063 Kemik (0.23)	0.008 (0.030)

* Bu değerler normal böbrek fonksiyonu ve normal kemik uptake' itemel alarak belirlenmiştir.

† MBq başma (Her Mci için) belirlenen değerlerdir.

Görüntüleme:

Eğer kan akımı görüntüleri alınacak ise, kamera pozisyonu, radyofarmasötik enjeksiyonundan önce incelenen bölge üzerine ayarlanır. Çekim bilgisayarı, frame başına 1-2 saniye olarak yaklaşık 30 frame alacak şekilde programlanır. Eğer görüntüler doğrudan filme aktarılıyor ise her bir frame için 3-5 sn ayarlama yapılabilir. Görüntüleme işlemine radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldıktan hemen sonra başlanır. Enjeksiyondan sonra 10 dakika içinde kan gölü görüntüleri alınır. Her görüntü için 3-5 dakika sayım yeterlidir. 10 dakika sonra iskelette aktivite izlenmeye başlar. Dijital görüntüler alınıyor ise, kan akımı görüntüleri frame başına 1-3 saniye olacak şekilde 64X64 ya da daha büyük bir matriste alınabilir. Kan gölü görüntüleri genellikle 128X128 matriste ya da 256X256 matriste, sayım yoğunluğu görüntü başına yaklaşık 300.000 count olacak şekilde alınır. Ekstremiteler için 150.000-200.000 count/görüntü yeterli olabilir. Rutin geç dönem görüntüleri radyofarmasötik enjeksiyonundan 2 ile 5 saat sonra alınır. 6-24 saat sonra alınan ek görüntülerde kemik dokusu/geri-plan oranı daha yüksektir ve mesanenin boşaltılamaması nedeni ile değerlendirilemeyen pelvis kemikleri daha iyi yorumlanabilir. Özellikle üriner retansiyonu olan ya da böbrek yetmezliği olan olgularda 6-24 saat sonra geç görüntü almak faydalı olabilir. Tüm vücut kemik görüntüleri, anterior ve posteriordan çok sayıda spot görüntüler şeklinde alınabileceği gibi kesintisiz tüm vücut görüntüleme şeklinde de alınabilir. Spot görüntüleme yöntemi kullanıldığından elde

olunan görüntülerin örtüşmesi sağlanmalı, iskelette gözden kaçan bölge olmamalıdır. İlk alınan görüntü aksiyel iskeletten, genellikle toraks görüntüsünden, başlar. Yaklaşık olarak 500.000 ile 1 milyon arasında sayılmalıdır. Diğer spot görüntüler, ilk görüntüye göre zaman sabit alınarak kaydedilir. Spot görüntüler genellikle 128X128 ya da 256X256 matriste alınmaktadır. Tüm vücut kesintisiz görüntüler genellikle 256X1024 matriste kaydedilir. Tüm vücut görüntülemede, işlem öncesinde anterior torakstan sayılmış oranı belirlenir. Rutin olarak, enjeksiyondan 2-5 saat sonra alınan, anterior, posterior tüm vücut görüntüleme için 1.5 milyonun üzerinde sayılmış alınacak şekilde hız ayarlaması yapılır. Bazı hastalarda, hastalığın varlığı, yerleşimi ve yaygınlığının daha iyi değerlendirilebilmesi için SPECT görüntüleme gerekli olabilir. SPECT görüntüleme, kamera üreticisinin tavsiye ettiği şekilde uygulanır. En yaygın kullanılan yöntem; 360° yörüngé, 60-120 duraklama, 64X64 ya da daha büyük matris ve her duraklamada 10-40 saniye sayılmıştır. Gerekli olduğunda, spesifik bir bölgenin yüksek çözünürlüklü görüntüler için pinhole kolimatör tercih edilebilir. Pinhole kolimatör görüntüleri için yaklaşık olarak 75.000-100.000 count sayılmıştır. Farklı kolimatör kullanıldığında görüntüyü değerlendirecek olan hekim görüntü distorsyonunu olabileceğini konusunda bilgilendirilmelidir. Gerekli olduğunda, lateral, oblik, tanjansiyel ya da kalça eklemelerinin kurbağa bacağı konumu veya pelvisin detektör üzerine oturmaları (kaudal) konumu gibi özel konumlar uygulanabilir.

Girişimler:

Mesane aktivitesi nedeni ile pelvisin değerlendirilmesi sorun yaratabilir. Pelvik semptomları olan hastalarda, aşağıdaki yöntemlere başvurulabilir:

1. Miksiyon sonrasında görüntüyü tekrarlamak
2. Oblik görüntü ya da kamera üzerine oturur pozisyonda (kaudal) görüntü almak.
3. Lateral görüntüler.
4. 24 saat geç dönem görüntüsü almak.
5. Mesaneye sonda takılmasından hemen sonra görüntü alınması. Ancak sonda işleminin pelvisin ayrıntılı değerlendirilmesi gereken hastalar için tercih edilmesi önerilir.

Değerlendirme ölçütleri:

1. Görüntünün teknik kalitesi (yetersiz, yeterli ancak suboptimal ve optimal olarak) değerlendirilmelidir. Çalışma teknik olarak optimal değilse suboptimal kalitede görüntü elde edilmesinin nedenleri belirlenmelidir.

2. Hedef doku (kemik)-geri plan aktivitesi (yumuşak doku) oranı belirlenmelidir.

3. Kemikte normale oranla artmış yada azalmış aktivite tutulumu:

Fokal ya da diffüz artmış, azalmış osteoblastik aktivitenin göstergesidir. Ayırıcı tanı şu bilgiler ışığında yapılabilir;

* Patolojik tutulumun konfigürasyonu.

* Patolojik tutulumun lokalizasyonu ve yaygınlığı.

Komşu kemik yapılarda artmış aktivite olmaksızın fokal azalmış tutulum, fokal artmış aktiviteye göre daha nadirdir. Genellikle benign nedenlidir (Atenüasyon, artefakt, kemik yapılarının yokluğu-cerrahi rezeksyon-)

4. Patolojik fokal tutulum yoğunluğunda önceki çalışmaya göre değişiklik olması

a) Patolojik tutulum yoğunluğunda veya sayısında azalma;

* Genellikle iyileşme bulgusudur.

* Bölgesel tedaviye sekonder gelişebilir (radyasyon etkisi).

b) Patolojik tutulum yoğunluğunda veya sayısında artma:

* Hastalığın ilerlemesi.

* Tedaviye bağlı "flare" cevabı.

5. Yumuşak dokuda tutulum:

Normal tutulum bölgeleri:

*Böbrekler.

*Mesane.

Zemin aktivite tutulum değişiklikleri:

a) Artmış zemin aktivite

1. Böbrek yetmezliği.

2. Dehidratasyon.

3. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra görüntüleme yapılması.

b) Yumuşak dokuda fokal tutulum.

c) Yumuşak dokuda diffüz tutulum olması.

6. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı çok yüksek bir inceleme olmasına karşın özgürlüğü düşüktür. Bu nedenle doğru yorumlanması için anamnez ve fizik muayene bulgularının bilinmesi önemlidir. Ayrıca, hastanın maruz kaldığı tıbbi uygulamaların özetinin alınması ve

gerektiğinde hastayı gönderen hekim ile görüşmek uygun olabilir. Kemik sintigrafisinde saptanan patolojilerin diğer görüntüleme yöntemleri ile korelasyonu en ideal koşuludur.

Normal kemik sintigrafisinde izlenen sıcak alanlar: Sakroiliak eklemelerde, kalça ekleminde, glenoid fossada, sternoklaviküler eklemelerde, uzun kemiklerin uçlarında, büyümeye epifizlerinde aktivite tutulum artışı izlenir. Gebelik sonrasında 18 aya kadar sakroiliak eklemler ve simfizis pubiste osteoblastik aktivite artışı izlenebilir.

Kemik sintigrafisinde yumuşak dokuda izlenen sıcak alanlar: Mesane ve böbrekler vizüalize edilir. Tümör kalsifikasyon alanlarında, yumuşak doku nekroz alanlarında aktivite tutulur.

Kemoterapi alan hastalarda ve kadınlarda kafa kemiklerinde düzenli –yaygın aktivite tutulum artışı izlenebilir. Hiperostozis frontaliste, kondrokalsinoziste, sinüzitte ve periodontolojik patolojilerde aktivite tutulumu artışı izlenebilmesi bu bölge lezyonlarını değerlendirmede göz önünde tutulmalıdır (36).

MATERYAL ve METOD

Mayıs 2002-Haziran 2003 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina hastanesinde takip ve tedavi edilen 27 hasta çalışma kapsamında incelendi. Olguların 11'i kadın, 16'sı erkekti. Yaşları 42-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 62.7 idi (Tablo-7). İnceleme kapsamındaki tüm hastaların klinik ve patolojik olarak tanı konmuş primer maligniteleri mevcut olup bunların 13'ü prostat kanseri, 12'si meme kanseri, 2'si böbrek tümörü idi (Tablo-7). 2 hastanın primer hastalığına ait yakınlarının yanı sıra yaygın kemik ağrıları vardı. Prostat kanserli hastaların hepsinde serum total PSA değerleri 20 ng/ml'nin üzerinde idi. Meme kanseri tanısı olan hastalarda klinik bulgular, tümör boyutları ve aksiller lenf nodu değerlendirmeleri kemik metastazının dışlanması gerektiğini gerektiriyordu. Böbrek tümörü olan hastalarda ise nüks lomber kitle ve kemik ağrıları nedeniyle kemik taraması yapıldı. Hastaların 20'sine önce kemik sintigrafisi daha sonra MR görüntüleme yapılrken, 7 hastaya kemik sintigrafisinden önce MR görüntüleme yapıldı. 3 hasta klostromfobi nedeniyle MR görüntülemeyi tolere edemediğinden çalışma kapsamından çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen incelemelerin hepsi optimal kalitede olup değerlendirmeyi güçlatabilecek teknik ya da hasta kaynaklı artefakt kaydedilmemi.

MR görüntüleme 1.5 Tesla Signa Horizon görüntüleme sisteminde (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) aynı radyoloji teknisyeni tarafından gerçekleştirildi. Hastaların hepsinde koronal STIR (TR/TE 4160/ 12.6, TI 120 msec, Nex 2, FOV 48x48, Matrix 512x256, kesit kalınlığı/kesit aralığı 10 /0), koronal T1 ağırlıklı (TR/TE 8.8/4.2, Nex 0.5, FOV 48x48, Matrix 256x256, kesit kalınlığı/ kesit aralığı 5/0), ve aksiyal T2 EPI (TR/TE 2000/60, Nex 1, FOV 46x34.5, Matrix 128x128, kesit kalınlığı/ kesit aralığı 10/1) sekanslar alındı(Tablo-6).

Tablo-6 : Tüm vücut manyetik rezonans görüntülemede kullanılan sekans ve parametreler

	T1	T2 EPI	STIR
TR(Time to repeat) (msn)	8.8	2000	4160
TI (Time to invert) (msn)			120
TE (Time to echo) (msn)	4.2	60	12.6
NEX (Number of excitations)	0.5	1	2
FOV	48 x 48	46 x 34.5	48 x 48
Matriks	256 x 256	128 x 128	512 x 256
Kesit kalınlığı	5 / 0	10 /1	10 / 0
Kesit sayısı	28	16	16

İnceleme süresi hastaların hazırlanması da dahil olmak üzere ortalama 55 dakika idi. Kemiklerde sınırlı bir lezyon saptandığında, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük, T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliğinde izlenen lezyonlar malign olarak değerlendirildi. T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal özelliğinde, vertebra korpus end platolarındaki dejeneratif değişikliklerin komşuluğunda ve eklem komşuluğundaki lezyonlar benign olarak kabul edildi. Benign ve metastatik süreçler arasında ayrim yapılamadığında belirsiz olarak değerlendirildi. MR görüntüleme ile metastatik kabul edilen lezyon saptandığında, fokal ya da diffüz oluşu, sayısı, hangi kemikte yerlesiği, sinyal özelliği, yumuşak doku komponentinin eşlik edip etmediği ve boyutu ($<1\text{cm}$, $1-5\text{cm}$, $>5\text{cm}$) değerlendirildi. Değerlendirme esnasında dikkati çeken dejeneratif değişiklikler ve yumuşak dokulara ait patolojiler not edildi.

Kemik sintigrafileri 20 mCi (740 MBq) Tc-99m metilen difosfanatin intravenöz olarak verilmesinden 3 saat sonra anterior ve posterior pozisyonlarda, paralel hole yüksek çözünürlüklü kollimatöre sahip, geniş görüntüleme alanlı gama kamera (SPECT 4000 i; GE Medical systems, Milwaukee, Wisconsin) ile gerçekleştirildi.

Kemik sintigrafisinde radyoaktif madde birikim alanlarının lokalizasyonu, şekli, dağılımı ve yoğunluğuna göre değerlendirme yapıldı. Fokal radyoaktif madde birikimi eklem yüzeylerine komşu olduğunda benign ve dejeneratif kökenli olarak kabul edildi. Torakal ya da lomber vertebralarda iyi sınırlı, linear birikim alanları ya da komşu kostalarda simetrik birikim alanları saptandığında osteoporotik veya travmatik kırıklara bağlı benign lezyonlar olarak tanımlandı. Fokal bir lezyonun birikim paterni ve dağılımı dejeneratif ya da posttravmatik değişiklikler ile açıklanamadığında malign olarak kabul edildi. Dejeneratif, posttravmatik ya da tümöral kökenli birikim paternleri arasında ayrim yapılmadığında belirsiz olarak tanımlandı.

Kafatası, servikal, torakal, lomber vertebralar, kostalar, pelvis ve ekstremiteler olmak üzere 27 hastada toplam 189 bölge incelendi. Saptanan tüm kemik lezyonları malign olma olasılığına göre; kesinlikle negatif, olasılıkla negatif, belirsiz, olasılıkla pozitif ve kesinlikle pozitif şeklinde sınıflandırıldı.

Her iki inceleme birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. İki yöntemin karşılaştırılması, değerlendirmeler tamamlandıktan sonra yapıldı. Tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisinin kemik metastazlarının saptanmasındaki duyarlılık, özgüllük ve uyumları belirlendi. İstatistik çalışmasında Khi- Kare testi kullanıldı, Kappa katsayıları ve tarama testi sonuçları hesaplandı.

Tablo-7 : Hastaların tanı ve yaşa göre dağılımı

	Hasta sayısı	Yaş Ortalaması
Prostat Kanseri	13	70.5
Meme Kanseri	12	58.3
Böbrek Tümörü	2	59.5
Toplam	27	62.7

BULGULAR

27 hastada toplam 189 bölge MR görüntüleme ve kemik sintigrafisi ile değerlendirildi.

MR görüntüleme ile 27 hastanın 22'si kesinlikle negatif, 2 hasta kesinlikle pozitif, 2 hasta olasılıkla negatif ve 1 hasta olasılıkla pozitif olarak sınıflandırıldı(Tablo-8). 189 bölgenin 8'inde metastaz saptanırken, 2 bölge olasılıkla pozitif, 2 bölge de olasılıkla negatif olarak kabul edildi (Tablo-9). 1 bölgede kemik metastazına yumuşak doku kitesi eşlik etmekteydi. Metastatik lezyonların 4'ü vertebralarda, 2'si pelvik kemiklerde, 1'i kostalarda ve 1'i ekstremitede idi. Hepsi fokal lezyonlar olup altısı 2-5 cm arasında ve ikisi 2 cm'nin altında idi. Olasılıkla pozitif kabul edilen lezyonlar ekstremitelerde yerleşimli fokal lezyonlar olup boyutları 2 cm'nin altındaydı. Olasılıkla negatif olarak değerlendirilen lezyonlar pelvik kemiklerde yerleşmiş olup biri 2 cm'den küçük fokal lezyon, diğerinin diffüz heterojen sinyal değişikliği şeklinde idi. Ayrıca 19 hastada kemiklerde dejeneratif değişiklikler, 2 hastada alt ekstremitede variköz genişlemeler, 1 hastada akciğerde tek taraflı konsolidasyon alanı ve iki taraflı parankimal nodüller, 1 hastada daha önce saptanmamış kranial metastaz, , 1 hastada renal kitle, 1 hastada internal mammarian lenf nodülü, 1 hastada inguinal lenf nodülleri, 1 hastada aksiller lenf nodülleri ve 1 hastada plevral effüzyon saptandı.

Kemik sintigrafisi ile 27 hastanın 16'sı kesinlikle negatif, 1 hasta kesinlikle pozitif, 2 hasta olasılıkla negatif ve 8 hasta olasılıkla pozitif olarak sınıflandırıldı. 189 bölgenin 3'ünde metastaz saptanırken, 24 bölge olasılıkla pozitif, 6 bölge de olasılıkla negatif olarak değerlendirildi. Metastatik lezyonların 1'i vertebralarda, 1'i kostalarda ve 1'i ekstremitede idi. 27 hastanın 18'inde MR görüntüleme ve kemik sintigrafisi arasında tam korelasyon vardı(%66.6). 9 hastada iki teknik arasında uyumsuzluk söz konusu idi(%33.3).

27 hastanın 15'i (1 böbrek tümörü, 8 meme kanseri, 6 prostat kanseri) her iki incelemeye de metastaz açısından negatif olarak değerlendirildi. İleri incelemeye gerek görülmeden hastalar klinik takibe alındı. 1 hasta (böbrek tümörü) her iki inceleme ile pozitif olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuar bulguları metastaz ile uyumlu olduğundan ek inceleme yapılmadı. Hasta metastatik kabul edilerek tedavi protokolüne alındı. Her iki incelemeye olasılıkla negatif olarak sınıflandırılan 1 hastaya (prostat kanseri) BT kontrolü yapıldı. Metastaz için tipik lezyon saptanmadı ve hasta klinik olarak metastaz açısından negatif kabul edildi. 1 hasta (meme kanseri) kemik sintigrafisi ile olasılıkla pozitif, MR görüntüleme ile pozitif olarak değerlendirildi. Klinik ve laboratuar bulguları metastaz ile uyumlu olduğundan hasta metastatik kabul edilerek tedavi protokolüne alındı. Kemik sintigrafisi ile olasılıkla negatif, MR görüntüleme ile negatif olarak değerlendirilen 1 hasta (meme kanseri) ve kemik

sintigrafisinde negatif, MR görüntülemede olasılıkla negatif kabul edilen 1 hasta (prostat kanseri) ek inceleme yapılmaksızın klinik takibe alındı. 1 hasta (prostat kanseri) hem MR görüntüleme, hem de kemik sintigrafisi ile olasılıkla pozitif olarak değerlendirildi. Klinik bulguları ve patoloji sonucu ile hasta ileri evre kabul edildiği için metastatik olarak tedavi protokolüne alındı. Kemik sintigrafisinde olasılıkla pozitif, MR görüntülemede negatif olarak sınıflandırılan 6 hastadan (4 prostat kanseri, 2 memé kanseri) 4’ünde özellikle distal torakal ve lomber vertebralarda sintigrafide osteoblastik aktivite artışı izlenen ve metastaz açısından ileri inceleme önerilen alanlar MR görüntülemede dejeneratif olarak değerlendirildi. BT kontrolünde metastaz ile uyumlu bulgu saptanmadı ve hastalar takibe alındı. 2 hasta mevcut travma öyküsü nedeniyle ileri inceleme yapılmaksızın negatif kabul edildi.

Tablo-8 : Bulgaların hasta sayısına göre dağılımı

	Kesin Pozitif	Olasılıkla Pozitif	Belirsiz	Olasılıkla Negatif	Kesin Negatif
MRG	2	1	-	2	22
Sintigrafi	1	8	-	2	16

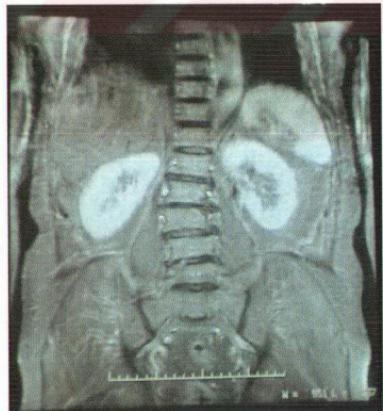
Tablo-9 : Bulgaların incelenen bölgelere göre dağılımı

	Kesin Pozitif	Olasılıkla Pozitif	Belirsiz	Olasılıkla Negatif	Kesin Negatif	Toplam Bölge
MRG	8	2	-	2	177	189
Sintigrafi	3	24	-	6	156	189

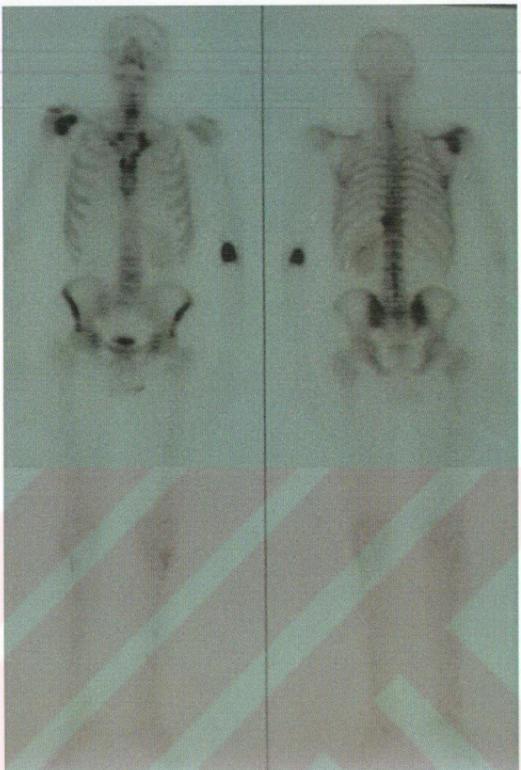
OLGU ÖRNEKLERİ



77 yaşında prostat kanseri tanısı olan hasta. Kolumna vertebraliste ve eklem bölgelerinde dejeneratif değişikliklerin izlendiği, metastaz açısından negatif tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisi.



70 yaşında prostat kanseri tanısı olan hasta. Kemik sintigrafisinde L3 ve L5 vertebra korpuslarında artmış aktivite tutulumu izlenmekte olup metastaz açısından klinik ve radyolojik korelasyon önerilmiştir. Tüm vücut MR görüntülemesinde metastaz açısından negatif olarak değerlendirilip özellikle lomber bölgede olmak üzere dejeneratif değişiklikler dikkat çekmektedir.



63 yaşında böbrek tümörü tanısı olan hasta. Tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisinde sternumda, sağ glenoidde ve Th 11 vertebra sol pedinkülünde metastatik lezyonlar izlenmektedir. Ayrıca tüm vücut MR görüntülemede pulmoner nodüler lezyonlar dikkati çekmektedir (yeşil ok).





75 yaşında meme kanseri tanısı olan hasta. Tüm vücut MR görüntülemede Th 4, L 4, sol iliac kemik ve sağ asetabulumda metastatik lezyonlar izlenmektedir.



66 yaşında prostat kanseri tanısı olan hasta. Tüm Vücut MR görüntülemesinde dejeneratif değişiklikler ve pelvik kemiklerde belirgin olmak üzere hafif formda heterojenite dikkat çekenmektedir. Kemik sintigrafisi normal olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Malign hastalıkların sık görülen komplikasyonlarından biri de kemik metastazlarıdır. Kemik metastazı olan meme kanserli bir hastada ortalama yaşam beklentisi 2 yıldır. İleri evre prostat kanseri olan her 5 erkeken birinde ortalama yaşam süresi 5 yıldır. Metastatik hastalığı olanlarda mevcut tedavi yöntemleri ile kür şansı olmadığından bu hastalarda iyileştirici tedaviden çok yaşam kalitesinin artırılması ve semptomların giderilmesine yönelik tedavi protokollerini uygulanacaktır. Tedavi sürecini ve прогнозu etkilediğinden kemik metastazlarının saptanması hayatı önem taşımaktadır(3). Kanser hastalarının evrelendirilmesinde ve metastaz taramasında kemik sintigrafisi tercih edilen inceleme yöntemi olmuştur (37). Ancak kemik sintigrafisi yüksek duyarlılığına karşın tanısal özgüllüğü düşük bir yöntemdir(4). Genellikle sintigrafide tanımlanan lezyonların özgüllüğünü artırmak amacıyla BT ve giderek artan oranda MR görüntüleme gibi ek yöntemlere başvurulmaktadır. Çok agresif lezyonlarda, myeloma gibi bazı özel durumlarda ve kemik iliğine sınırlı lezyonlarda kemik sintigrafları oldukça düşük duyarlılığı sahiptir. Bunun yanında dejeneratif değişiklikler, kırıklar ve benzeri birçok benign kemik lezyonunda yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. İskelet sistemi metastazlarının saptanmasında MR görüntüleme kemik sintigrafisini tamamlayıcı bir görüntüleme yöntemi olarak giderek artan oranda kabul görmektedir(37). Metastaz taramasında kemik sintigrafisinde görülen şüpheli lezyonların tanımlanması ve kemik metastazlarının neden olduğu spinal kord ya da sinirlere bası gibi komplikasyonlarının açıklanmasında MR görüntüleme sıklıkla kullanılmaktadır. Lenfoma ve myeloma gibi kemik iliğini tutan patolojilerde ya da osteoblastik cevabı olmadığı çok agresif lezyonlarda da MR görüntülemenin üstünlüğü kabul edilmektedir. İskelet sistemi metastazlarının özellikle aksiyal iskelette yerleştiği göz önünde bulundurularak bugüne kadar MR görüntüleme daha çok vertebralalar, pelvis, humerus ve femurun proksimal kesimleri ile sınırlı olarak yapılmıştır. Kostalar, sternum, kafatası ve distal ekstremiteler inceleme süresini uzatmamak amacıyla genellikle görüntülemeye dahil edilmemiştir. Ancak kemik iliği metastazlarının % 40'ı kostalar ve kafatasını da içeren appendiküler iskelette yerleşmektedir ki bu da tüm vücutun incelenmesinin önemini ortaya koymaktadır(6).

Hematojen yolla yayılmış intramedüller metastazlar, komşu kemikte sintigrafik olarak saptanabilecek cevap oluşturmadan önce MR görüntüleme ile kemik iliği değişiklikleri saptanabilir(38). MR görüntülemede metastaz ile yağ arasındaki yüksek kontrast nedeni ile kemik iliğinde makroskopik lezyonlar gelişir gelişmez metastazların erken tanısı

yapılabilmektedir. Ancak kemik sintigrafisinde metastazların artmış aktiviteye yol açabilmesi için osteoblastik cevabin gelişmesi gereklidir(39).

Metastaz taramasında tüm vücutun taranmasını sağlayan ucuz ve güvenilir bir yöntem istenmektedir. Uzun yillardır kemik sintigrafisi iskelet sistemi metastazlarının saptanmasında kullanılan yöntem olmuştur. Kullanılan teknisyum işaretli difosfonat analogları osteoblastlar tarafından üretilen kalsiyum hidroksiapatit kristallerinin fosfor gruplarına bağlandığından sintigrafideki izotop konsantrasyonu kemiğin tümör hücrelerine osteoblastik cevabını yansitan indirekt bir göstergedir. Kemik sintigrafisi uzaysal ve kontrast rezolusyonu zayıf bir yöntemdir(4,40). MR görüntülemenin anatomik detayların daha iyi değerlendirilmesi, kemik iliği ve tümörün direkt görüntülenmesi gibi üstünlükleri vardır(41).

Gosfield ve ark. 1993'de yayınladıkları retrospektif çalışmalarında 35 hastada MR görüntüleme ile kemik sintigrafisini karşılaştırmışlardır. MR görüntüleme ile 69 lezyon, kemik sintigrafisi ile 63 lezyon tanımlanmıştır. Kemik sintigrafisi pozitif olan hastaların hiçbirinde MR görüntüleme negatif değil iken, MR görüntülemede pozitif olarak değerlendirilen 1 hastanın kemik sintigrafisi tamamen normal olarak saptanmıştır (37).

Daldrup- Link ve ark. 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında kemik metastazı taramasında tüm vücut MR görüntüleme, kemik sintigrafisi ve FDG PET yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Hem tüm vücut MR, hem de FDG PET'in kemik metastazlarının saptanmasında standart kemik sintigrafisine oranla daha yüksek duyarlılık gösterdiği belirtilmiştir. Duyarlılık PET için %90, tüm vücut MR için %82 ve kemik sintigrafisi için %71 olarak bildirilmiştir (9).

Kemik iliğinin neoplazik infiltrasyonunda MR görüntülemede uzamış T1 ve T2 relaksasyon süreleri söz konusudur (4,6). FDG PET ise kemik iliğindeki neoplazik hücrelerin artmış glukoz metabolizmasını gösterir (42).

Avrahami ve ark. 1989 yılında yayınladıkları çalışmalarında bilinen primer malignitesi olan ve kemik ağrısı şikayeti bildiren 40 hastada direkt grafi, kemik sintigrafisi ve BT bulguları normal iken MR görüntüleme ile 21 hastada patolojik bulgular saptanmış ve bunların metastaz olduğu histolojik olarak kanıtlanmıştır. Primer kanserin tipi ile MR görüntülemede saptanan lezyonların sinyal özellikleri arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca multipl myeloma tanısı olan 3 hastada artmış ve azalmış sinyal intensitelerinin oluşturduğu mozaik patern saptanmıştır(43).

Mazumdar ve ark. 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında küçük hücreli kanser tanısı olan 7 çocuk hastayı tüm vücut turboSTIR MR ve kemik sintigrafisi ile değerlendirmiştir. Küçük bir hasta grubunda çalışılmakla birlikte tüm vücut turboSTIR MR görüntülemenin iskelet sistemi ve diğer uzak metastazların saptanmasında değerli bir yöntem olduğunu

belirtmiş ve duyarlığını %100 olarak bildirmişlerdir. Kemik iliği patolojilerinde ise MR görüntülemenin de nonspesifik olduğu ortaya konmuştur. Travma, enfeksiyon ya da ödem metastaz ile benzer görünümde olabilmektedir (10).

Metastaz taramasında MR görüntüleme ile tüm iskelet sisteminin değerlendirilmesi yeni bir fikir olmamakla birlikte en önemli engel uzun inceleme zamanı olmuştur. Ancak yeni gelişmelerle birlikte görüntüleme sürelerinin kısalması bu engeli de ortadan kaldırmıştır (6). O'Connell ve ark. 2002 yılında yayınladıkları bir çalışmada turboSTIR sekans, "body coil" ve otomatik hareketli masa kullanarak ortalama 12 dakikada yağ baskılı koronal tüm vücut MR görüntüleri elde ettiklerini bildirmiştir (8).

Kemik lezyonlarının görüntülenmesinde T1 ağırlıklı ve STIR sekansların kombinasyonu gerekli tüm bilgiyi vermektedir. Bu sekanslar birlikte kullanıldığında hem anatomik yapıların net değerlendirilebilmesi hem de lezyon saptanmasında yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllük ile artmış inceleme kalitesine ulaşmaktadır (44,45). Lauenstein ve ark. kemik metastazlarının saptanmasında STIR sekansın T1 ağırlıklı görüntülere oranla daha duyarlı olduğunu bildirmiştir(11). STIR sekanslarda tümör odakları tipik olarak hiperintens görülürler ve baskılanmış yağ zemininde kolaylıkla göze çarparlar. Primer ve sekonder tümörlerin çoğunda uzamiş T1 ve T2 relaksasyon zamanlarının etkisi ile metastatik bölgelerde belirgin artmış sinyal intensitesi dikkati çeker. Osteoblastik metastazlar, reaktif hipointens sklerozis ile çevrili hiperintens odaklar olarak osteolitik metastazlara göre daha kolay tanımlanırlar. Her ne kadar sintigrafi ile osteoblastik metastazları tanımlamak mümkünse de tümör sınırları ile reaktif sklerozis ayımı MR görüntülemede daha doğru yapılmaktadır(46,47). Ayrıca kemoterapi sonrası kemik iyileşmesine işaret eden osteoblastik aktivite sintigrafide yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir(4).

Kemik sintigrafisi ve tüm vücut MR görüntüleme maliyet açısından karşılaştırıldığında ise göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta sintigrafi sonuçlarının genellikle direkt grafi, BT ve hatta MR görüntüleme gibi ek incelemeler ile kontrolünün gerektiğiidir. Bu da kemik sintigrafisi ile metastaz taramasının maliyetini artırmaktadır(6).

Hamile kadınlarda neoplazik süreçler sık olmamakla birlikte nadiren hamile bir kadında evrelemeye gereksinim duyulan, hızlı ilerleyen bir tümör söz konusu olabilir. Hem BT, hem de kemik sintigrafisi özellikle gebeliğin ilk üç aylık döneminde rölatif kontrendikasyon göstermektedir. Bu durumda tüm vücut MR görüntüleme gibi iyonizan radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi iyi bir alternatif oluşturmaktadır(7).

Tüm vücut MR görüntüleme tümör evrelemesinde konvansiyonel yöntemlere alternatif olarak gösterilebilir (10,11). Bilinen primer malignitesi olan hastalarda metastatik lezyonların tanımlanması ve takibinde kullanılması amaçlanmaktadır (12).

SONUÇLAR

Kemik metastazlarının saptanmasında tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladığımız çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- 1) Tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisi sonuçları istatistiksel olarak birbiri ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.01$, kappa= 0.33).
- 2) Kemik sintigrafisi ($p<0.01$) ve tüm vücut MR görüntüleme ($p<0.001$) ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur.
- 3) Kemik metastazı taramasında kemik sintigrafisinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %75, kappa değeri 0.40, tüm vücut MR görüntülemenin duyarlılığı %100, özgüllüğü %100, kappa değeri 1 olarak hesaplanmıştır.
- 4) Doğruluk oranı kemik sintigrafisi için %77.7, tüm vücut MR görüntüleme için %100 olarak bulunmuştur.
- 5) Kemik sintigrafisi, duyarlılığı yüksek, nisbeten düşük maliyetli ve hasta kooperasyonunun kolay olduğu bir yöntemdir. Bu nedenle halen metastaz taramasında ilk tercih edilen inceleme olma özelliğini korumaktadır.
- 6) Küçük bir hasta grubunda çalışımla birlikte bu çalışmanın sonuçları kemik metastazı taramasında tüm vücut MR görüntülemenin etkin bir yöntem olduğunu göstermektedir. Bu amaçla kemik sintigrafisine iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

ÖZET

Kemik metastazları malign hastalıkların sık rastlanan bir komplikasyonu olup iskelet sistemi dışındaki primer malignitelerin %20-%35 inde görülür (2). Tedavi sürecini ve прогнозu etkilediğinden kemik metastazlarının saptanması hayatı önem taşımaktadır (3). Kanser hastalarının evrelendirilmesinde ve metastaz taramasında kemik sintigrafisi tercih edilen inceleme yöntemi olmuştur (37). Ancak kemik sintigrafisi yüksek duyarlılığına karşın tanışal özgüllüğü düşük bir yöntemdir(4). Genellikle sintigrafide tanımlanan lezyonların özgüllüğünü artırmak amacıyla BT ve giderek artan oranda MR görüntüleme gibi ek yöntemlere başvurulmaktadır (37). Metastaz taramasında MR görüntüleme ile tüm iskelet sisteminin değerlendirilmesi yeni bir fikir olmamakla birlikte en önemli engel uzun inceleme zamanı olmuştur. Ancak yeni gelişmelerle birlikte görüntüleme sürelerinin kısalması bu engeli de ortadan kaldırmıştır (6).

Bu çalışmada kemik metastazı taramasında tüm vücut MR görüntüleme ve kemik sintigrafisinin karşılaştırılması amaçlandı. Primer maligniteleri nedeniyle kemik metastazı taraması yapılan 27 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların tümüne kemik sintigrafisi ve tüm vücut MR görüntüleme yapıldı. Her iki yöntem birbirinden bağımsız olarak değerlendirildi. Kemik sintigrafisinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %75 ve tüm vücut MR görüntülemenin duyarlılığı %100, özgüllüğü %100 olarak saptandı.

Sonuç olarak kemik sintigrafisi, duyarlılığı yüksek, nisbeten düşük maliyetli ve hasta kooperasyonunun kolay olduğu bir yöntemdir. Bu nedenle halen metastaz taramasında ilk tercih edilen inceleme olma özelliğini korumaktadır. Bununla birlikte özgüllüğü düşük bir yöntem olduğundan zaman zaman ek incelemelere gereksinim doğmaktadır. Tüm vücut MR görüntüleme kemik metastazı taramasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntem olarak kemik sintigrafisine etkin bir alternatif oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR :

- 1) Gunderman RB. Essential Radiology: Clinical Presentation, Pathophysiology, Imaging. 1st ed. New York:Thieme, 1998; 346-355.
- 2) Sartoris DJ. Muskuloskeletal Imaging The Requisites.1st ed. St.Louis: Mosby, 1996;274-286.
- 3) Traill ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. Clin Radiol 1999;54:448-451.
- 4) Eustace S, Tello R, DeCarvalho V et al.A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99m Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. AJR 1997;169:1655-1661.
- 5) Kaya T, Adapinar B, Özkan R.Temel radyoloji teknigi.Birinci baskı.Güneş&Nobel 1997;355-395.
- 6) Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R et al. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. J Comput Assist Tomogr 1999;23(1):123-129.
- 7) Hargaden G, O'Connell M, Kavanagh E, et al. Current concepts in whole-body imaging using turbo short tau inversion recovery MR imaging. AJR 2003; 180:247-252.
- 8) O'Connell MJ, Hargaden G, Powell T, Eustace SJ. Whole-body turbo short tau inversion recovery MR imaging using a moving tabletop. AJR 2002; 179:866-868.
- 9) Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. AJR 2001; 177:229-236.
- 10) Mazumdar A, Siegel MJ, Nara V, Luchtman-Jones L. Whole body fast inversion recovery MR imaging of small cell neoplasms in pediatric patients: A pilot study. AJR 2002;179:1261-1266.
- 11) Lauenstein TC, Freudenberg LS, Goehde SC,et al. Whole body MRI using a rolling table platform for the detection of bone metastases. Eur Radiol 2002;12(8):2091-2099.

- 12) Lauenstein TC, Goehde SC, Herborn CU, et al. Three-dimensional volumetric interpolated breath-hold MR imaging for whole-body tumor staging in less than 15 minutes:A feasibility study. *AJR* 2002;179:445-449.
- 13) Horvath LJ, Burtness BA, McCarthy S, Johnson KM. Total-body echo-planar MR imaging in the staging of breast cancer: Comparison with conventional methods- early experience. *Radiology* 1999;211:119-128.
- 14) Edeiken J, Dalinka M, Karasick D. *Edeiken's Roentgen Diagnosis of Diseases of Bone*. 4th ed. Vol.1 Baltimore: Williams & Wilkins, 1990;1-11.
- 15) Junqueira, LC , Carneiro J, Kelley RO. (çeviri: Aytekin Y, ed.). *Temel Histoloji*. Yedinci baskı. Appleton & Lange / Barış, 1992 ; 170-195.
- 16) Tanagho EA, McAninch JW. (çeviri: Kazancı G, ed.). *Smith Genel Üroloji*. Ondördüncü baskı. Appleton & Lange / Nobel, 1999 ;392-427.
- 17) Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED. *Campbell's Urology*. 6th ed. Vol 2, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992; 1159-1221.
- 18) Johannson JE, Adami MD, Andersson SO et al. Natural history of localised prostate cancer: A population based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989; 1:799.
- 19) Kirby RS, Brawer MK, Denis LJ. *Prostate Cancer*.2nd ed.Oxford: Health Press, 1998; 28-35.
- 20) Anafarta K, Göğüş O, Bedük Y, Arıkan N. *Temel Üroloji*. Birinci baskı. Güneş, 1998; 726-751.
- 21) Çam R.Meme Hastalıkları İn:Ceylan İ, Uysal S, Törüner A, Baskan S, Akgül H, Aydıntuğ S. *Cerrahi*. Birinci baskı. Türkiye Klinikleri, 1996; 239-274.
- 22) Kumar V,Cotran RS, Robbins SL. (çeviri Çevikbaş U, ed.). *Temel patoloji*. Beşinci baskı. W.B. Saunders /Nobel &Yüce, 1994 ; 631-641.
- 23) Robertson, J.F., Pearson, A., Price, M.R, et al. Prospective Assesment of the role of five tumor markers in breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1991; 33:403.
- 24) Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. *Cancer of the Breast*. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 4 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1993; 1264-1332.
- 25) Toit RS, Locker AP, Ellis IO. Invasive lobular carcinomas of the breast-the prognosis of histopathological subtypes. *Br. J. Cancer* 1989; 60: 605-609.
- 26) Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the Baseline Bone Scan in Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 1045-1049.

- 27) Fowble B, Gray R, Gilchrist K. Identification of a Subgroup of Patients With Breast Cancer and Histologically Positive Axillary Nodes Receiving Adjuvant Chemotherapy Who May Benefit From Postoperative Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1988; 6: 1107-1117.
- 28) Gerber FH, Goodreau JJ, Kirchner PT et al. Efficacy of preoperative bone scanning in the management of breast carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 1977; 297:300-301.
- 29) Robbins GF, Knapper WH, Barri J et al. Metastatic bone disease developing in patients with potentially curable breast cancer. *Cancer* 1972; 29: 1702-1704.
- 30) Blanco G, Holl K, Heikkinen M et al. Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br. J. Cancer* 1990; 62: 142-146.
- 31) Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br. J. Cancer* 1987; 55: 61-66.
- 32) Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations(abstract). *Clin Radiol* 1967;18:158.
- 33) Rankin S. Radiology. In :Rubens RD, Fogelman I, eds. *Bone metastasis:diagnosis and treatment*. London:Springer-Verlag, 1991:63-81.
- 34) Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic and scintigraphic evaluations of response to therapy. *Cancer* 1984;53:577-582.
- 35) Totty WG, McEnery KW, Renner JB et al. Musculoskeletal CT. In: Lee JKT, Stanley RJ, Sagel SS, Heiken JP.Computed body tomography with MRI Correlation. 3rd ed. Volume 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;1343-1448.
- 36) Turk J Nucl Med, 2001 Vol. 10, (Supp) Procedure Guideline For Bone Scintigraphy Turkish Society of Nuclear Medicine Nuclear Oncology Task Group
- 37) Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *JNucl Med* 1993;34:2191-2198.
- 38) Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verbroom LJ. Detecting of vertebral metastases:Comparison between MR imaging and bone scintigraphy. *Radiographics* 1991;11:219-32.
- 39) Galasko CSB. Incidence and distribution of skeletal metastates. In: Galasko CSB, ed. *Skeletal metastates*. Stoneham, Mass:Butterworth, 1986:14-22.

- 40) Golg RI, Seeger LL, Bassett LW, Steckel RJ. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease. Radiol Clin North Am 1990;28:471-483.
- 41) Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA et al. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. Radiology 1985;155:709-718.
- 42) Martin W, Delbehe W, Patton J, Sandler M. Detection of malignancies with SPECT versus PET with 2-(fluorine-18) fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1996;198:225-231.
- 43) Avrahami E, Tadmor R, Dally O, Hadar H. Early MR demonstration of spinal metastases in patients with normal radiographs and CT and radionuclide bone scans. J Comput Assist Tomogr 1989;13:598-602.
- 44) Flickinger FW, Sanal SM. Bone marrow MRI: Techniques and accuracy for detecting breast cancer metastases. Magn Res Imag 1994;12:829-35.
- 45) Jones KM, Unger EC, Granstrom P, Seeger JF, Carmody RF, Yoshino M. Bone marrow imaging using STIR at 0.5 and 1.5 T. Magn Res Imag 1992;10:169-76.
- 46) Volger JB, Murphy WA. Bone marrow imaging. Radiology 1988;168:679-693.
- 47) Smoker WRK, Godersky JC, Knutzon RK, Keyes WD, Norman D, Bergman W. The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease. AJR 1987;149:1241-1248.

TC. YÜZSEK ÖĞRETİM KURULU
DOĞUM MANTASYON MERKEZİ