



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2011; 25 (2): 67 - 71
http://www.fusabil.org

İskelet Sistemindeki Metastaz Dağılımının Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi ile Değerlendirilmesi*

Tansel Ansal BALCI¹
Engin UZAR²
Zehra Pınar KOÇ¹
Bedriye Büşra DEMİREL³
Bekir TAŞDEMİR⁴

¹Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Eğitim Araştırma
Hastanesi,
Nükleer Tıp Birimi,
Antalya, TÜRKİYE

³Onkoloji Hastanesi,
Nükleer Tıp Birimi,
Ankara, TÜRKİYE

⁴Eğitim Araştırma
Hastanesi,
Nükleer Tıp Birimi
Elazığ, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 13.12.2010
Kabul Tarihi : 23.05.2011

Yazışma Adresi Correspondence

Tansel Ansal BALCI
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp
Anabilim Dalı,
Elazığ-TÜRKİYE

tansel_balci@yahoo.com

Amaç: Bu çalışmanın amacı hangi malignitenin iskelet sisteminin en çok hangi kısımlarına metastaz oluşturduğunun tüm vücut kemik sintigrafisi ile belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Üç yıl içinde kemik sintigrafisi yapılan 1373 hasta retrospektif olarak incelendi. Kanser hastaları akciğer, meme, prostat, mide karsinomu ve diğer kanserler olarak gruplandırıldı. Bu hastalarda kemik metastazlarının en sıklıkla hangi kemiklere olduğu belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların 838'i kanser hastası idi. Hastalar meme (302 hasta), prostat (158 hasta), akciğer (126 hasta), mide (42 hasta) ve diğer kanserler (210 hasta) tanısına sahipti. Bu kanser gruplarının metastatik hasta sayıları sırasıyla; meme (72 hasta), prostat (68 hasta), akciğer (62 hasta), mide (6 hasta) ve diğerleri (57 hasta) olarak bulundu. Bu metastatik hastalarda en sık metastaz alanları vertebral, pelvis, ekstremiteler, kostalar ve diğer alanlar şeklinde sıralanmaktaydı. Hasta grubumuz içerisinde kemiğe en çok metastaz yapan kanserlerin sıralaması prostat, meme, akciğer, mide şeklinde olup diğer kanser tiplerinin ise % 27'sinde kemik taraması ile kemik metastazı saptanmıştır.

Sonuç: Kemik sintigrafisi yapılan kanser hastalarının yaklaşık dörtte birinde metastatik kemik lezyonlarının izlenmesi bu hastalarda kemik taramasının çok önemli olduğunu göstermektedir. Prostat kanserinde ve diğer kanserler grubunda ekstremitelerde metastazlarının fazla olması dikkat çekicidir. Rutin kemik sintigrafisi çalışmalarında ekstremiteler daha fazla dikkat gösterilmesi gereken alanlar olarak belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kemik sintigrafisi, kanser, metastaz, radyonüklid görüntüleme.

Evaluation of Skeletal Metastasis Distribution on Whole-Body Bone Scintigraphy

Objective: Aim of this study was to evaluate which cancer type makes metastasis to which part of skeletal system by whole body bone scintigraphy.

Materials and Methods: One thousand three hundred and seventy-three patients who were referred to our department for bone scintigraphy throughout a 3 years period were retrospectively evaluated. Cancers were classified as lung, breast, prostate, stomach and other carcinoma types. Bone metastases of patients were noted according to their localization.

Results: The number of cancer patients who were included into the study was 838. The diagnosis of those patients were; breast (302 patients), prostate (158 patients), lung (126 patients), stomach (42 patients) and other (210 patients) carcinomas. The number of metastatic patients found to be as follows: breast (72 patients), prostate (68 patients), lung (62 patients), stomach (6 patients) and others (57 patients) respectively. The most common metastatic sites of these patients were vertebral colon, pelvis, extremities, costae and other sites respectively. According to our results the most common carcinomas that make metastasis to skeletal system were prostate, breast, lung, stomach cancer respectively, and 27% of other types of cancers had bone metastasis.

Conclusion: Visualisation of metastatic bone lesions in 1/4 of cancer patients indicated the importance of whole body bone scintigraphy for these patients. The high frequency of the metastatic extremity lesions in the prostate and the other carcinoma group is conspicuous. Extremities should be the sites that we pay more attention in our routine practice.

Key Words: Bone scintigraphy, cancer, metastasis, radionuclide imaging.

Giriş

Kemik sintigrafisi iskelet metastazlarını göstermede radyografiden daha duyarlıdır. Çünkü metastazın radyografide saptanabilmesi için büyük oranda kemik mineral kaybı oluşmalıdır. Kemik sintigrafisinin, metastazları göstermedeki duyarlılığı çok yüksek olmakla birlikte kırıklar, dejeneratif hastalıklar ve diğer bazı benign olaylar yanlış pozitif sonuçlara yol açabildiğinden özgüllüğü düşüktür (1).

* Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine- EANM 2007, 13-17 October 2007, Copenhagen, Denmark.

Kanser hastalarında kemik sintigrafisi endikasyonları genel olarak benzer olmakla birlikte bazen değişkenlik göstermektedir. Bazı kanserlerde bazal kemik sintigrafisi sonrası takip yapılmakta bazılarında ise yalnızca iskelet sistemi semptomları olan hastalardan bu tetkik istenmektedir. Kanser hastalarında kemik metastazlarının dağılımı farklı yöntemlerle daha önce de araştırılmış bir konu olmakla birlikte tüm vücut kemik sintigrafisi ayrı bir önem arz eder. Çünkü tek bir seansta ve çok hassas bir şekilde tüm iskelet sistemi taranabilir. Biz de bölümümüze kemik metastazı taraması için gönderilen hastalarda hangi kanserlerin en çok hangi kemikleri tercih ettiğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Tüm vücut kemik sintigrafisi için 2003-2006 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına başvuran toplam 1373 hasta geriye dönük olarak incelendi. Kanser tanısı olan hastalar meme, prostat, akciğer, mide ve diğer kanser hastaları olarak gruplandırıldı. Bu hastalarda kemik metastazlarının en sık hangi kemiklere olduğu araştırıldı.

Görüntüleme düşük-enerjili yüksek-rezoluzyonlu paralel-delikli kollimatör takılı tek başlıklı gama kamera kullanılmış olup sintigrafik tetkik için hastalara 15-30 mCi (hasta kilosuna göre) Tc-99m ile işaretli difosfonat bileşikler (MDP veya HMDP) intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 2-3 saat sonra tüm hastalardan anterior ve posterior projeksiyonlarda tüm vücut görüntüleri ve ayrıca gerekli görülürse şüpheli alanlardan

spot planar görüntüler alınmıştır. Geçirilmiş ameliyat, travma anamnezi özellikle sorgulandı. Asimetrik, multiple, fokal, özellikle axial iskelet sistemi yerleşimli lezyonlar metastaz, diğer nedenlerle (dejeneratif değişiklikler gibi) artmış aktivite tutulumu görülebilecek alanlar şüpheli metastatik lezyonlar olarak yorumlandı. Metastaz varlığı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme, bazı hastalarda da biyopsi ile desteklenmiştir.

Bulgular

Hastaların 838'inde kanser tanısı mevcuttu. Genel olarak meme, prostat, akciğer, mide ve diğer kanserler [mesane, renal hücreli, kolon, multiple miyelom, uterus, over, lösemi, lenfoma, malign mezotelyoma, tiroid, timus, pankreas, larinks, vd.] olarak gruplandırığımız hastalarımızın 302'si (%36) meme kanseri, 158'i (%18.8) prostat kanseri, 126'sı (%15) akciğer kanseri, 42'si (%5) mide kanseri ve 210'u (%25) diğer kanserlerden birisi olarak tanı almıştı. Hastaların kemik sintigrafisi sonucuna göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Metastatik tüm hastalardaki kemik metastazı bölgelerinin dağılımı sıklık sırasına göre şöyledi: Vertebral kolon (111 hastada), kostalar (117 hastada), pelvik kemikler (102 hastada), ekstremiteler (118 hastada), sternum (56 hastada), kafatası (31 hastada), kalça eklemi (34 hastada), omuz (36 hastada) ve skapula (9 hastada). Kanser gruplarına göre metastaz izlenen alanların dağılımı ve en fazla metastaz görülen bölgelerin oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Kemik sintigrafisi sonuçlarının dağılımı.

	Meme Kanseri	Prostat Kanseri	Akciğer Kanseri	Mide Kanseri	Diğer Kanseler	Toplam hasta
Normal	181 (%59.93)	56 (%35.44)	60 (%47.61)	23 (%54.76)	85 (%40.47)	405 (%48.33)
Şüpheli	49 (%16.22)	34 (%21.51)	44 (%34.92)	13 (%30.95)	68 (%32.38)	208 (%24.82)
Metastaz	72 (%23.84)	68 (%43.03)	22 (%17.46)	6 (%14.28)	57 (%27.14)	225 (%26.85)
Toplam hasta	302	158	126	42	210	838

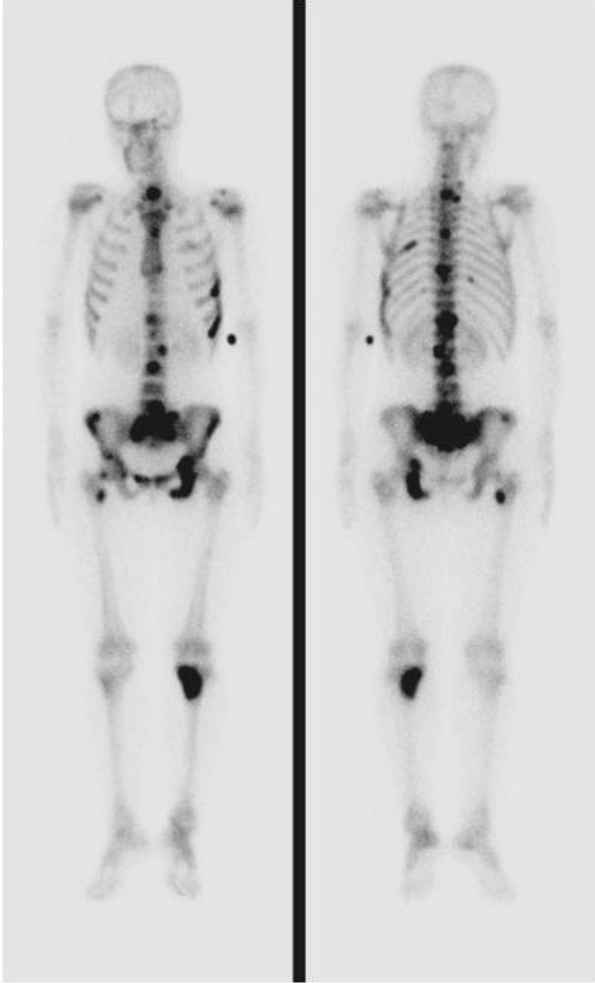
Tablo 2. Kemik metastazı alanlarının kanser tiplerine göre dağılımı.

	Meme karsinomu (n:72)	Prostat karsinomu (n:68)	Akciğer karsinomu (n:22)	Mide karsinomu (n:6)	Diğer kanseler (n:57)	Toplam hasta (n:225)
Vertebral kolon	43 (%60)	46	16 (%72)	6 (%100)	-	111
Kostalar	30	44	16 (%72)	4	23	117
Pelvik kemikler	24	40	11	6 (%100)	21	102
Ekstremiteler	24	51 (%75)	10	5	28 (%49)	118 (%52.4)
Sternum	19	24	-	3	10	56
Kraniyum	12	-	5	2	12	31
Kalça eklemi	8	6	6	4	10	34
Omuz	7	19	4	1	5	36
Skapula	2	6	1	-	-	9

Not: Aynı hastada farklı yerlerde kemik metastazları olabildiğinden metastaz sayıları toplamı hasta sayısından fazladır. n:kemik metastazı izlenen hasta sayısı.%:En çok metastaz izlenen bölgenin yüzdesi.

Multiple kemik metastazı olan bir hastamızın tüm vücut kemik sintigrafisi görüntüleri Şekil 1'de

izlenmektedir. Hastadaki ekstremitte metastazlarının sayısı ve belirginliği dikkat çekicidir.



Şekil 1. Over karsinomu olan bir hastanın anterior ve posterior projeksiyonlardaki tüm vücut kemik sintigrafisi görüntüleri. Hastanın sternum, kostalar, vertebralara, pelvik kemikler ve ekstremitelerinde (sol humerus, sağ femur, sol tibia) kemik metastazları izlenmektedir.

Tartışma

Kemik sintigrafisinin radyolojik tetkiklere göre avantajı kemiği ilgilendiren hastalıkların erken tanısında yüksek duyarlılığa sahip olması ve tüm iskelet sistemini kolayca ve hızlı bir şekilde görüntüleyebilmesidir (1, 2). İskelet sisteminin herhangi bir yerinde radyofarmasötik tutulumundaki artış, osteoblastik aktivite artışı ve/veya bölgesel kan akımı artışını işaret eder. Bu faktörlerdeki değişiklikler pozitif kemik sintigrafisi ile sonuçlanır. Kemik sintigrafisinin en büyük sınırlaması ise özgüllüğünün düşük olmasıdır (1). Çünkü metastatik kemik hastalığının yanı sıra kemiğin trabeküler yapısındaki bozukluklar, kimyasal içeriğindeki değişiklikler, travma, osteodejeneratif değişiklikler de anormal sintigrafik bulgu verirler. Metastatik kemik hastalığında genellikle osteoblastik değişiklikler olur. Bu durum sintigrafide artmış radyoaktivite tutulumuyla sonuçlanır. Ama renal hücreli kanserin kemik metastazlarında olduğu gibi

osteolitik değişiklikler de olabilir (3). Bu durumda ise kemik metastazı bölgelerinde sintigrafik olarak azalmış radyoaktivite tutulumu görülür ve hipoaktif defektler oluşur.

Birçok yayına göre iskelet metastazı olan hastaların çoğunda çok sayıda kemik lezyonu vardır (2). Bilinen bir malignitesi olan hastalarda metastatik lezyonların %60-70'i aksiyal iskelet lezyonları, %30-40'ı ekstremiteler lezyonlarıdır. Soliter bir kosta lezyonu, malignitesi bilinen bir hastada %10 ihtimalle metastatik bir lezyona işaretir (4). Benzer şekilde meme kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, tek bir lezyonun %11 ihtimalle metastatik bir lezyona ait olduğu bildirilmiştir. Eğer iki yeni lezyon saptanırsa bu yüzde artarak %35'e, beş yeni lezyon bulunursa %100'e çıkar (5). Meme kanserinde özel olarak soliter metastatik lezyon çok nadir değildir (6). Meme kanserinin daha önce Batson tarafından tanımlanan venöz yayılımı dışında (7) lenfatik yolla parasternal lenf nodlarına metastaz yapma ihtimali de vardır. Dolayısıyla tek başına sternum metastazının veya diğer kemik metastazlarının oluşu prognoz açısından farklıdır. Sternum metastazı, tümörün lokal invazyonu veya lenfatik yayılımının bir sonucu olabilir (8). Yapılan bir çalışmada metastatik kemik lezyonu olan 703 meme kanserli hastanın %41'inde soliter kemik lezyonu, %59'unda multiple kemik metastazı görülmüştür. Soliter lezyon görülen hastaların %34'ünde lezyon yeri sternumdur. Bu çalışmada soliter kemik metastazlarının farklı dağılımlarda olabileceği ve bu metastazın nerede olduğunun kemik metastazı prognozundan bağımsız olduğu belirlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda, meme kanserli hastaların yaklaşık dörtte birinde kemik metastazı belirlenirken, metastazı olan 19 (%26) hastada sternum metastazı saptanmıştır. En fazla metastaz ise vertebralarda izlenmiştir.

Bir çalışmada meme kanserli 75 hastalık bir grupta 23 (%30.6) hastada kemik metastazı saptanmış, bunların 16'sında multiple metastaz görülmüştür (10). Bu 23 hastanın metastazlarının bölgesel dağılımı ise; kostalara 18, vertebralara 17, iliak kemiğe 9, femura 7 ve kafatasına 3 hastada metastaz şeklindedir. Bu çalışmadaki hastaların metastaz oranları ve dağılımları bizim çalışmamıza benzer özelliktedir.

İskelet sistemi, akciğer ve karaciğeri takiben kanser metastazlarının en sık görüldüğü üçüncü bölgedir. Meme, prostat, akciğer ve renal karsinoma iskelet sistemine en sık yayılım gösteren tümörlerdir. Kemik metastazı saptanmış 322 hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada vertebral metastazı olan hastaların %55'inde bu dört tip kanserden birine rastlanmıştır (11). Neoplastik hastalık nedeniyle ölen hastaların %36'sında vertebra metastazı vardır (12). Bizim çalışmamızda da vertebral metastaz alanıdır. Ayrıca ekstremiteler en sık metastaz olan bölge olarak belirlenmiştir (%52.4).

Hastalarımızın dörtte birinden fazlasında (%26.85) kemik metastazı saptanmıştır. Metastaz açısından şüpheli kemik lezyonu olan hastalar ise %24.82 oranındadır. Bu şüpheli lezyonların bir kısmının da

metastaz olduğu düşünülecek olursa malignitesi olan hastaların yarısına yakınında kemik metastazı varlığından söz edilebilir ki bu da iskelet sisteminin metastaz açısından dikkat edilmesi gereken bir yer olduğunu destekler.

836 hastalık bir seride (%33.2'si meme, %24.6'sı akciğer karsinomu) 285 hastada ekstremitte metastazı ve 43'ünde ise soliter ekstremitte lezyonu tespit edilmiş, ekstremitelerden de en sık proksimal femur (%65.2) ve humerus'a (%25.6) metastaz olduğu görülmüştür (13). Akciğer kanserli bir hasta grubunda kemik metastazlarının sırasıyla vertebral, kostalar, pelvik kemikler ve femura olduğu ve kemik metastazlarının %70'den fazlasının multiple kemik metastazı olduğu görülmüştür (14). Aynı çalışmada kemik metastazı pozitif olan grupta ortalama sürvi 9 ay, iki yıllık sürvi %8, üç yıllık sürvi ise %2 olarak belirlenmiştir. Kemik metastazı negatif olan grupta ise ortalama sürvi 11 ay, iki yıllık sürvi %24, üç yıllık sürvi ise %22 olarak tespit edilmiştir. Kemik metastazının varlığı akciğer kanserli hastalarda uzun dönem sürviyi çok azaltmaktadır.

Prostat kanserinin kan yoluyla yayılımı büyük oranda kemiğe olmaktadır. Aksiyel iskelet, vertebral kolon, kostalar ve kafatası yayılım için predominant alanlardır (15). Biz ise kafatasında hiç metastaz saptamamakla birlikte en yüksek metastaz sıklığını ekstremitelerde belirledik.

Japonya'da yapılan bir çalışmada erken mide kanserinin karaciğer ve akciğerden sonra üçüncü sıklıkta kemiğe metastaz yaptığı görülmüş ve kemik sintigrafisinin tanıda kullanılmasının rutine girmesi önerilmiştir. Vertebral ve kostalar en sık metastaz alanları olarak rapor edilmiştir (16). Biz bu alanlara ek olarak pelvik kemikler ve ekstremitelerde de metastaz sıklığını yüksek bulduk.

Hastalarımızın sadece 7'si renal karsinoma tanısına sahipti. Bu sebeple renal karsinomlu hastalar "diğer kanserler" grubu içinde değerlendirilmiştir. Özellikle belirtmek gerekirse renal karsinomlu hastalarımızın 2'sinde kemik sintigrafisi normal iken diğer 5'inde (% 71) yaygın kemik metastazı izlenmiştir. Bu oran diğer kanser gruplarıyla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Bu nedenle özellikle bu kanser grubunda tanı anında tüm vücut kemik sintigrafisi yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Son yıllarda birçok kanserin evrelemesinde rutin olarak kullanılan F-18 FDG PET/BT'nin kemik sintigrafisinin yerini alıp alamayacağı ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Özellikle meme kanseri metastazlarının

saptanmasında PET/BT'nin kemik sintigrafisinin yerini alamayacağı gösterilmektedir. PET/BT'nin meme kanserinde osteoblastik metastazları daha düşük oranda gösterdiği ortaya konmuş (17), başka bir yayında bu FDG negatif metastazların tedavisi sırasında görülen osteoblastik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmüştür (18). Ancak bunun tersini kanıtlayan yayınlar da mevcuttur (19). Dolayısıyla meme kanseri evrelemesinde PET/BT ile kemik sintigrafisinin birlikte değerlendirilmesi görüşü ön plandadır. Ancak PET/BT'nin özellikle akciğer kanseri gibi birçok kanser türünde tartışmasız bir yeri vardır. Akciğer kanserindeki kemik metastazlarında üstünlüğü birçok çalışmada gösterilmiştir (20).

Bu retrospektif çalışmadaki eksiğimiz hastalarda kanserlerin alt tip tayinini tam olarak belirleyememiş ve prognoz takibi yapamamış olmamızdır. Bu şekilde daha ayrıntılı bir sınıflama yapılabilir ve şüpheli lezyonlar tam olarak tanımlanabilirdi.

Çalışmamızda meme, akciğer ve mide karsinomunda vertebral kolon ve kosta metastazları diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık görülmekle beraber diğer çalışmalardan farklı olarak prostat karsinomunda en sık metastaz yeri olarak ekstremiteleri saptadık. Hatta diğer kanser türlerinin de ekstremitte metastazları dikkat çekici sayıda idi. Yapılan 1351 hastalık bir seride çeşitli kemik dışı tümörlerin ekstremitelere metastaz oranı %34 olarak verilmiştir (21). Ekstremiteler rutinde metastaz alanı olarak ilk planda düşünülmediği için ekstremitelere yönelik dikkatli bir değerlendirme yapılmamakta ve hatta bazen görüntü alanından çıkartılmaktadır. Literatürde ise pek çok vaka örneği (22-26) ve bu tür metastazların tedavisinin tartışıldığı biyopsi sonuçları olan çalışmalarla (27) kemik dışı tümörlerin ekstremitte metastazları ortaya konmuş ve değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışma da ortaya koymaktadır ki ekstremitelerde azımsanmayacak oranda metastaz olmaktadır. Bundan dolayı ekstremiteler, rutin incelemeler sırasında metastaz araştırırken dikkatle değerlendirilmesi gereken bölgelerdir. Tüm vücut kemik sintigrafisinin en önemli avantajlarından biri de tek bir tetkikle ekstremiteler dâhil olmak üzere tüm iskelet sisteminin taranabilmesi ve tüm kemiklerdeki metastazlarının belirlenebilmesidir.

Tüm vücut kemik sintigrafisi için gönderilen hastaların yaklaşık yarısında kemik metastazına rastlanabildiği için özellikle kanser hastalarında kemik sintigrafisi istenmesi gereklidir. Ekstremiteler hiç beklenmedik şekilde sık bir metastaz alanı olarak karşımıza çıkmış olup bu alanlara kemik sintigrafisi çalışmalarında daha yüksek dikkat gösterilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Shie P, Cardarelli R, Brandon D, Erdman W, Abdulrahim N. Meta-analysis: comparison of F-18 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in patients with breast cancer. Clin Nucl Med 2008; 33: 97-101.
2. Brooks ME. The skeletal system. In: Sharp PF, Howard GG, Murray AD (Editors). Practical Nuclear Medicine. 3 rd

Edition, London: Springer-Verlag London Limited, 2005: 143-161.

3. Goldman FD, Dayton PD, Hanson CJ. Renal cell carcinoma and osseous metastases. Case report and literature review. J Am Podiatr Med Assoc 1989; 79: 618-625.

4. Sabah ST, Geoffrey B, Kaplan WD. Clinical significance of solitary rib lesions in patients with extraskeletal malignancy. *J Nucl Med* 1985; 26: 1140-1143.
5. Arnold F J, Paul CS, Maxine S, et al. Association between number and sites of new bone scan abnormalities and presence of skeletal metastases in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 387-392.
6. Boxer DI, Todd CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989; 30: 1318-1320.
7. Batson CV. The function of vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138-149.
8. Kwai AH, Stomper PC, Kaplan WD. Clinical significance of isolated scintigraphic sternal lesions in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 1988; 29: 324-328.
9. Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2003; 14: 1234-1240.
10. Muşat E, Stefănescu C, Rusu V. Whole-body bone scintigraphy in the diagnosis and follow-up of the evolution of breast cancer. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1999; 103: 163-169.
11. Schaberg J, Gainor BJ. A profile of metastatic carcinoma of the spine. *Spine* 1985; 10: 19-20.
12. Wong DA, Fornasier VL, Macnab I. Spinal metastases: the obvious, the occult, and the impostors. *Spine* 1990; 15: 1-4.
13. Fukuma H, Beppu Y, Chuma H, et al. Diagnosis and treatment of metastatic bone cancer of the extremities. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14: 1729-1738.
14. Eguchi K, Saijo N, Shinkai T, et al. Recent status of the diagnosis and treatment of bone metastasis in patients with advanced lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14: 1696-1703.
15. Pollen JJ, Gerber K, Ashburn WL, Schmidt JD. Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate. *Cancer* 1989; 63: 2037-2046.
16. Kobayashi M, Okabayashi T, Sano T, Araki K. Metastatic bone cancer as a recurrence of early gastric cancer - characteristics and possible mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005; 28: 5587-5591.
17. Du Y, Cullum I, Illidge TM, et al. Fusion of metabolic function and morphology: sequential 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography / computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3440-3447.
18. Huyge V, Garcia C, Vanderstappen A, et al. Progressive osteoblastic bone metastases in breast cancer negative on FDG-PET. *Clin Nucl Med* 2009; 34: 417-420.
19. Schirmeister H, Guhlmann A, Elsner K, et al. Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomic localization: planar bone scintigraphy versus 18F PET. *J Nucl Med* 1999; 40: 1623-1629.
20. Kumar R, Halanaik D, Malhotra A. Clinical applications of positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Indian J Cancer* 2010; 47: 100-119.
21. Tofe AJ, Francis MD, Harvey WJ. Correlation of neoplasms with incidence and localization of skeletal metastases: an analysis of 1,355 diphosphonate bone scans. *J Nucl Med* 1975; 16: 986-989.
22. Nguyen BD. Prostate cancer metastases to shoulder arthroplasty: bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2007; 32: 858-859.
23. Jaksić E, Starović D, Lesić A, et al. Tc-99m MPD uptake in the thigh from metastasis of adenocarcinoma of the rectum. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 51-53.
24. Petru E, Malleier M, Lax S, et al. Solitary metastasis in the tarsus preceding the diagnosis of primary endometrial cancer: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 387-391.
25. Saitoh Y, Hirata K, Katoh T, et al. A case of lung cancer metastasis to the hand. *Rinsho Hoshasen* 1983; 28: 483-486.
26. Kosuda S, Gokan T, Tamura K, et al. Radionuclide imaging of two patients with metastasis to a distal phalanx of the hand. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 659-660.
27. Esther RJ, Bos GD. Management of metastatic disease of other bones. *Orthop Clin North Am* 2000; 31: 647-659.