

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANA BİLİM DALI

PRİMERİ BİLİNEN VERTEBRA METASTAZI
VEYA ŞÜPHESİ OLAN OLGULARDA DİFÜZYON
MRG BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

DR. TEVFİK BARIŞ KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NURAN SABİR AKKOYUNLU

DENİZLİ -2009

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANA BİLİM DALI

PRİMERİ BİLİNEN VERTEBRA METASTAZI
VEYA ŞÜPHESİ OLAN OLGULARDA DİFÜZYON
MRG BULGULARI

UZMANLIK TEZİ

DR. TEVFİK BARIŞ KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. NURAN SABİR AKKOYUNLU

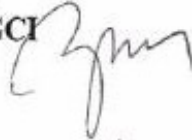
DENİZLİ -2009

Prof. Dr. Nuran Sabir Akkoyunlu danışmanlığında Dr. Tevfik Barış Koçak tarafından yapılan “Primeri Bilinen Vertebra Metastazı Veya Şüphesi Olan Olgularda Difüzyon MRG Bulguları” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Radyodiagnostik Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Nuran SABİR AKKOYUNLU



ÜYE Doç. Dr. Ahmet BAKİ YAĞCI



ÜYE Yrd.Doç.Dr.Yılmaz KIROĞLU



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.



Prof. Dr. Zafer AYBEK
DEKAN Y.

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam s¼recinde ve uzmanlık eğitimimde yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nuran Sabir Akkoyunlu' ya teőekk¼r ederim. Uzmanlık eğitimimde ve yaőadıęım zor g¼nlerde desteklerini yanımda hissettiğim Prof. Dr. Nevzat Karabulut, Doç. Dr. Ahmet Baki Yağcı, Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Kıroğlu' na, tezime olan katkı ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. F. Suna KIRAÇ ve Doç. Dr. Bahar Baltarlı' ya teőekk¼r¼ bir borç bilirim. Ayrıca değerli mesai arkadaşlarıma ve ¼zellikle hayat arkadaşım Ayda Koçak'a yardım ve destekleri için teőekk¼r ederim.

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
Kemiğin yapısı ve fizyolojisi.....	3
Kemik iliği yapısı ve özellikleri.....	6
Omurga anatomisi.....	8
Metastaz patogenezi.....	15
Omurga metastazlarının değerlendirilmesinde.....	16
kullanılan görüntüleme yöntemleri	
3-GEREÇ VE YÖNTEM	20
4-SONUÇLAR.....	23
5-OLGULARDAN ÖRNEKLER.....	27
6-TARTIŞMA.....	32
7-SONUÇ.....	42
8-ÖZET.....	43
9-SUMMARY.....	44
10-KAYNAKLAR.....	45

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Osteoblast ve Osteoklastları Etkileyen Faktörler	5
Tablo 2: Patolojik tanılarına ve T2 STIR MRG ile saptanan vertebra metastaz varlığına göre olgu dağılımı	20
Tablo 3: Tanı tekniklerine göre metastatik olgu ve vertebra sayıları metastaz saptama oranları	23
Tablo 4: DA-MRG' in vertebral kolonda bölgesel olarak vertebra metastazlarını saptamadaki duyarlılığı	23
Tablo 5: DA-MRG' nin TVKS ile saptanan osteoblastik metastazları saptamadaki duyarlılığı	24
Tablo 6: T2 STIR ile metastaz saptanan vertebraların ADC değerlerinin saptanmayanlar ile karşılaştırması	25
Tablo 7: TVKS' de osteoblastik metastaz saptanan vertebraların metastaz saptanmayan vertebralar ile ADC değerlerinin karşılaştırması	33

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil 1:	Vertebral kolon.....	8
Şekil 2:	Tipik vertebra.....	9
Şekil 3:	Vertebranın arteryel kanlanması	12
Şekil 4:	Vertebranın venöz kanlanması	14
Şekil 5:	Batson'un ven pleksusu	14

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MR	: Manyetik rezonans
ADC	: “ <i>Apparent Diffusion Coeficiency</i> ”
IVIM	: “ <i>Intravoksel incohorent motion</i> ”
STIR	: “ <i>Short time inversion recovery</i> ”
FOV	: “ <i>Field of View</i> ”
Tc	: Teknesyum
PAÜ	: Pamukkale Üniversitesi
Ca	: Kanser
SE	: “ <i>Spin echo</i> ”
FSE	: “ <i>Fast spin echo</i> ”
SSEPI	: “ <i>Single shot echo planar imaging</i> ”
STE	: “ <i>Stimulated eko</i> ”
RARE	: “ <i>Rapid acqizition with relaksation enhancement</i> ”
C	: Servikal
T	: Torakal
L	: Lomber
For.	: Foramen
PTH-RP:	“ <i>parathyroid hormone-related protein</i> ”
IL	: İnterlökin
TGF	: “ <i>Tumor growth Factor</i> ”
RANKL:	“ <i>activator of nuclear factor-κB ligand</i> ”
AG	: Ağırlıklı görüntü
SPECT	: “ <i>Single-photon-emission computed tomography</i> ”
PET	: “ <i>Positron emission tomography</i> ”
FDG	: “ <i>fluorodeoksiglucose</i> ”
HASTE	: “ <i>Half-Fourier fast spin-echo</i> ”
TSE	: “ <i>Turbo spin echo</i> ”

GİRİŞ

Kanser çağımızda önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Malign tümörlerin en önemli özelliği, tümör hücrelerinin primer tümör odağından ayrı bir doku ya da organda ikincil bir tümör odağı ya da odakları oluşturabilmeleridir. Tümörün ve lokal rekürrenslerin tedavisinde son yıllardaki gelişmeler sayesinde hastalar daha uzun yıllar yaşamakta ve bu nedenle de semptom oluşturan uzak metastazlar için daha sıklıkla tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (1). Kanserlerde kemik 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim yeridir (2, 3, 12). Meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörleri özellikle kemik metastazı eğilimi gösteren ("bone seeking") tümörler olarak bilinirler ve kemik metastazlarının %70'inde primer tümör akciğerde, %60'ında memede, %30'unda prostattadır (1). Kemik metastazlarının %70'i aksiyel iskeleti (kranium, kostalar, vertebra ve sakrum) tutar. Geri kalan %30'u ise uzun kemiklerde veya her iki bölgede birden tutulum oluşturur. Metastaz tüm kemiklerde kemik iliği bölgesini tercih etmektedir (4). İskelet sisteminde metastazın en sık gözlemlendiği bölge ise omurgadır (5, 6, 7, 8).

Vertebralardaki metastatik tümörlerinin görüntülenmesinde; direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nükleer sintigrafik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (9, 10).

Nükleer sintigrafi tüm kemik sisteminde artmış metabolik aktiviteyi göstermektedir. Tüm vücut kemik sintigrafisi metastatik lezyonları erken dönemde gösterebilmektedir. Tüm vücut kemik sintigrafisi kemik metastazlarının değerlendirilmesinde tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır (9). 18F-fluorodeoxyglucose PET görüntüleme yöntemi metastatik lezyonların tüm vücutta taranmasında ve primeri bilinen kanser hastalarında evreleme tekniği olarak kullanılmaktadır (11).

Direk grafi hastalar için ucuz ve kolay elde edilebilir olmaları nedeniyle uzun zamandır ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu yolla kemiklerin sklerotik veya litik lezyonları, patolojik kompresyon kırıkları, deformasyonlar ve paraspinal kitleler görülebilmektedir. BT görüntüleme normal kemik yapı ve kemik

içindeki tümoral yapılar hakkında kesin görüntüler sağlar. MRG omurgalardaki primer tümörlerin ve metastatik lezyonların görüntülenmesinde BT' den ve direk grafiden çok daha duyarlıdır. Bu duyarlılık intervertebral disk, omurilik, sinir kökleri, meninks ve paraspinal kaslar gibi yumuşak dokuların görüntülenmesinde yüksek çözünürlüğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Ek olarak MRG kemik yumuşak doku ayırımında, kemik kompresyonunun ve nöral yapı invazyonunun anatomik detayları hakkında kesin bilgiler verir (11). Son yıllarda vertebra lezyonlarının tanımlanmasında difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Patolojik kompresyon kırıkları ve benign lezyonların ayırımında difüzyon ağırlıklı görüntülerin kullanılması ayırıcı tanıda yararlı olabilmektedir (38, 41, 61, 62, 63, 65, 66).

Çalışmamızın amacı, primeri bilinen olgularda difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme difüzyon kısıtlamasının ve ADC değerindeki değişikliklerin STIR sekansı ile saptanan vertebra metastazlarının tanısına olan katkısını değerlendirmek ve sintigrafik olarak saptanan osteoblastik vertebral metastazların tanısındaki değerini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

KEMİĞİN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Kemik, kollagen bir kitle içinde yer alan mikroskobik kalsiyum ve fosfat kristalleri özellikle hidroksiapatitlerden yapılmış özel bir bağ dokusu şeklindedir. Kemikler yüksek kalsiyum ve fosfat içeriği nedeni ile kalsiyum homeostazında önemli bir rol oynar. Hayati organları korur ve desteği, hareketi oluşturan sertliği sağlar ve yerçekimine karşı kitleyi destekler. Kemikler canlı bir dokudur; sürekli olarak rezorbe ve yenilenme halindedir; bu işlem, üzerine binen güç ve ağırlığa karşı kemiğin direnmesine imkan verir. Çok iyi vaskülarize olmuştur ve erişkin insanlarda toplam 200- 400 mL/dak kan akımına sahiptir. Kemik dokudaki protein çoğunlukla tip I kollajendir, bu keza tendon ve deride de temel yapısal proteindir. Bu kollagen birbirine sıkıca bağlanan 3 polipeptid üçlü zincirinden yapılmıştır ve eşit ağırlıktaki çelik kadar sağlamdır. Bu polipeptidlerin ikisi bir gen tarafından kodlanmış benzer α_1 polipeptidlerdir, biri de farklı bir gen tarafından kodlanmış α_2 polipeptiddir. Normal kemik yapısının korunması için hem proteinlerden hem de minerallerden yeterli miktarda bulunması gerekir. Kemikler kristalleri 20nm' ye 3- 7nm ölçülerinde ve genel formülü $Ca^{2+}_{10-x}(H_3O^+)_{2x} \cdot (PO_4^{3-})_6(OH)_2$ olan hidroksiapatit çoğunluğundan yapılmıştır. Kemiklerde sodyum ve az miktarda magnezyum ile karbonat da bulunmaktadır (20).

Kemik, organik ve inorganik olmak üzere başlıca iki bölümden oluşur. Kemiklerin yapısı organik bir matriksin üzerine inorganik tuzların çökmesi ile oluşur. Protein matriks ve kemik hücreleri organik bölümü, mineral kitlesi ise inorganik bölümü meydana getirir. Bağ dokusu olarak kemiğin diğer bağ dokusu olan yapılardan farkı, matriksindeki inorganik tuzlardan kaynaklanan rijiditesi sertliğidir. Organik bölüm total kemik bölümünün %30' udur. Bununda %2'si hücrelerden, %98'i matriksten meydana gelmektedir. Kemik matriksin %95'i Tip 1 kollajenden oluşan düzensiz bir ağ şeklindedir (35). İskelet sisteminin yapısında bulunan kollajen, mukopolisakkarit yapı üzerine yerleşmiş olup, kemiğin başlıca organik matriksini oluşturur. Kemiğin organik matriksini oluşturan bu kollajen fibriller boyunca inorganik tuzlar düzenli olarak dağılmakta, kemiğin sertliğini ve dirençli yapısının oluşmasını sağlamaktadır. Kemiğin yapısında, osteoprogenitör

hücreler, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve kemik sınır hücreler olmak üzere beş tip kemik hücresi bulunmaktadır. Osteoblastlar kemiğin yapımını sağlayan hücrelerdir. Kemiğin organik matriksini oluştururlar. Osteositler, osteoblastlardan kaynaklanırlar ve kemik dokusu içinde kemik yapısının devamlılığında rol oynarlar. Osteoklastlar kemiğin rezorpsiyonunu sağlayan çok çekirdekli hücrelerdir. Kemik sınır hücreleri, kemik yüzeyinde bulunan, fonksiyonları tam olarak bilinmeyen yassı ve uzun hücrelerdir (35).

Sağlıklı bir kişide kemik yapım ve yıkım olayları bir denge içinde sürer. Bu süreç remodeling olarak bilinir. Bir kemik remodeling siklusu yaklaşık 90 gün sürer (35). Yaşam boyunca kemikler sürekli olarak rezorbe edilirler ve yeni kemikler oluşur. Çocuklarda kalsiyum dönüşüm hızı yıllık %100, erişkinlerde ise yıllık %18'dir. Kemiğin tekrar şekillenmesi genellikle kemiği tekrar oluşturan birimler adı verilen hücre grubunun küçük bölgelerde oluşturduğu lokal bir işlemdir. Önce osteoklastlar kemiği absorbe ederler ve daha sonra yine aynı bölgede osteoblastlar yeni kemik doku oluştururlar. Bununla beraber biçim değişimi yani bir bölgede rezorbe olan kemiğin şeklini değiştirerek başka bir bölüme eklenmesi de olabilir. Herhangi bir anda insan iskeletinde mevcut ortalama 2 milyon şekillendirme üniteleri tarafından kemik kütesinin ortalama %5'i yeniden oluşturulur. Kemiklerde yenilenme hızı kompakt kemiklerde ortalama yıllık %4, trabeküler kemiklerde yıllık %20'dir. Kemiğin şekillenmesi kısmen yer çekimi ve diğer faktörlerin iskelet üzerine yaptıkları baskı, güç ile ilişkilidir ve sistemik dolaşımdaki hormonlar ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Başlıca faktörler Tablo 1'de liste halinde verilmektedir (20).

Tablo 1. Osteoblastları ve Osteoklastları Etkileyen Faktörler

Osteoblastları uyarıcılar
PTH
1,25-Dihidroksikolekalsiferol
T ₃ , T ₄
hGH, IGF-I
PGE ₂
TGFβ
Östrojenler?
Osteoblastları inhibe edenler
Kortikosteroidler
Osteoklastları uyarıcılar
PTH
1,25-Dihidroksikolekalsiferol
IL-1, IL-6
TNF
TGFα
Osteoklastları inhibe edenler
Kalsitonin
Östrojenler (IL-6 üretimini inhibe ederek)
TGFβ
IFNα
PGE ₂

Kemiğin santralinde bir kavitesi (medulla) ve çevreleyen bir duvarı (korteks) vardır. Medullada trabeküler kemik bulunur. Trabekülasyonlar bal peteği tarzındadır ve birbiriyle ilişkili boşluklar içerir. Trabeküler yapılar, başlıca ağırlığa direnç oluşturan primer trabekülalar ve gelişigüzel dizilimli sekonder trabekülalar olarak ayrılmışlardır. Kortekste dikey olarak kemiğin şaftına paralel dizilmiş vasküler kanallarla çevrili kompakt kemik bulunmaktadır. Kortikal kemiğin yapısında Haversiyan sistem ya da osteon olarak adlandırılan silindirik üniteler bulunmaktadır (35).

Kemiklerde kemik oluşumu ve rezorpsiyonu ile ilgili olan hücreler osteoblastlar ve osteoklastlardır. Osteoblastlar kemik iliğinde stromal hücre kökenlerinden oluşan ve kemik oluşturan hücrelerdir. Çok miktarda tip I kollajen ve diğer kemik matriks proteinleri ve alkali fosfataz salgırlar. Bunlar değişim göstererek kemik lakunası içinde bulunan kemik matriksini çevreleyen yuvarlak hücreler; osteositlere dönüşürler. Osteositler, kanallar içine, kemiğin her tarafına doğru kanallara ayrılan uzun çıkıntılar gönderir. Bu kanallar içinde çıkıntılar diğer osteositlerin çıkıntıları ile bağlanarak sıkı bağlantılar yaparlar. Bu keza kemiğin medüller yüzeyini kaplayan hücre tabakaları endosteum ile de bağlantı kurarlar.

Bunların temel görevi ekstrasellüler sıvı ile Ca^{2+} değişimidir. Osteoklastlar çok çekirdekli hücrelerdir; daha önce oluşan kemiği eritir ve rezorbe eder. Hematopoetik stem hücrelerinden monositler yoluyla oluşturulurlar. Bu hücreler kemiklere, kemik ile osteoklastın bir bölümü arasında yer alan izole bir bölgeyi kuşatan membran uzantıları ile tutunmuşlardır (20).

KEMİK İLİĞİ YAPISI VE ÖZELLİKLERİ

Kemiğin trabeküler yapısının içinde yer alan kemik iliği, kırmızı ve beyaz kan hücreleri ile trombositler gibi hematopoetik elemanların devamlılığını sağlamakla görevlidir (8).

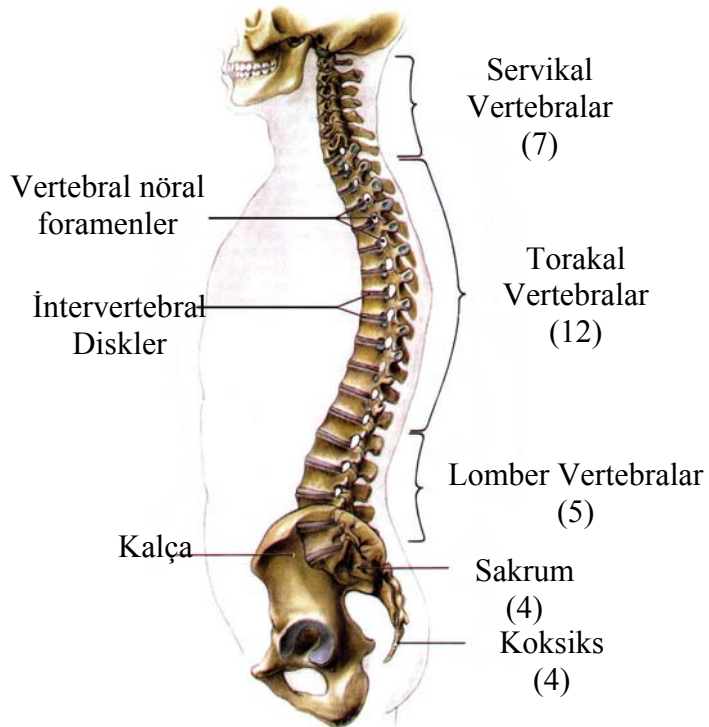
Hematopoetik olarak aktif olan kemik iliği, kırmızı kemik iliğidir. Kırmızı kemik iliğinin %40'ı su, %40'ı yağ, %20'si proteinden oluşur. Sarı kemik iliğinde yaklaşık %80 yağ, %15 su ve %5 protein bulunmaktadır (8, 13). Sarı kemik iliği, kan hücrelerinin üretiminde daha az etkili olarak hematopoeziste rol oynamaktadır (8). Fetal kemik iliği tamamen kırmızı kemik iliğinden oluşmaktadır (8, 14). Doğumda tüm kemik iliği kan hücreleri üretirken, bir yaşında epifiz ve apofizlerdeki kemik iliği inaktif olur (8). Hematopoetik olarak aktif kırmızı kemik iliği, inaktif sarı kemik iliğine düzenli ve belirli bir şekilde konversiyon gösterir (8). Bu konversiyon distalden proksimale, apendikülerden aksiyale ve diyafizden metafize doğrudur. Kırmızı ve sarı kemik iliği belli bir denge göstermekte olup, bu denge yaşa, cinsiyete ve kişinin sağlık yapısına göre değişmektedir. İnsan 25 yaşına geldiğinde kemik iliği erişkin yapısına ulaşmış olur (8, 15, 16). En son omurgadaki kemik iliği inaktif olur (8). Kemik iliği yetişkin bir erkekte ~ 3000, kadında ise ~ 2600 gramdır (17, 18). Arteryel kanlanması büyük kısmı besleyici arter tarafından olmakta olup, medüller kavite içerisine penetrasyon göstererek kemiğin uzun aksına paralel uzanmaktadır. Kemik korteksinin endosteal yüzeyinde kapiller şeklinde sonlanmakla birlikte transosteal damarlar ile birleşmektedir. Transosteal damarlar genişleyerek sinüzoidleri oluşturup tekrar korteksin endosteal yüzüne uzanır. Sinüzoidler medüller kanalın santral venöz sinüsüne drene olurlar. Sonunda besleyici kanaldan dışarıya çıkarlar (14). Sınırları arteryel kanlanma ile paraleldir, sempatik ve afferent lifler içerir (19). Yağ hücreleri kemik iliğinin ana bileşenini oluşturmaktadır (14).

Hematopoez azaldıkça yağ hücre sayısı ve hacmi artmakta, hematopoez arttıkça yağ hücreleri atrofiye olmaktadır (21, 22). Yağ hücrelerinin hematopoez için beslenme desteği ve büyüme faktörü olduğu düşünülmektedir (23). Yağlı kemik iliği yetişkin erkekte 1500, kadında 1300 gramdır (13). Kemik iliğinin %75'i yağ hücrelerinden oluşmaktadır. Kırmızı kemik iliğinde doymamış yağ asitleri daha yüksek oranda bulunmaktadır. Kırmızı kemik iliği sinüzoidal sistemden zenginken, yağlı kemik iliği kapiller, venüller ve ince duvarlı venlerden zengindir (14). Doğum sonrası kırmızı kemik iliğinden sarı kemik iliğine dönüşüm el ve ayakların terminal falankslarından başlamaktadır (24). Bu değişim tüm iskelette periferden santrale, uzun kemiklerde ise diafizden metafize doğru olmaktadır. Kırmızı ve sarı kemik iliği belli bir denge göstermekte olup, bu denge yaşa, cinsiyete ve kişinin sağlık yapısına göre değişmektedir. Yetişkin kemik iliğinde kırmızı kemik iliği aksiyel iskelette (kafa kaidesi, vertebra, kaburgalar, sternum ve pelvis) yerleşmekte olup, daha az oranda apendiküler iskeletin proksimal kesiminde bulunmaktadır (14). Yaşla beraber sarı kemik iliği oranı artmaktadır. Bu orandaki artışın önemli nedeni osteoporoza bağlı trabeküler kaybın yerini yağ hücrelerinin almasıdır (25). Kemik iliği dönüşümünde sıcaklık, damarlanma ve oksijen basıncı düşmesinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (14).

Kemik iliğinin yapısının ve normal varyasyonlarının bilinmesi patolojinin tanısında faydalı olacaktır. Kemik iliği yağ ve hematopoetik hücreler içeren karmaşık bir organdır. Kemik iliğinin MRG sinyal özellikleri içeriğindeki yağ ve hematopoetik hücrelerin oranına bağlıdır. Normal kemik iliği varyasyonları ve lezyonlar en iyi T1 ağırlıklı spin-eko (SE) ve yağ baskılı (STIR) MR görüntülerde izlenebilmektedir. T1 ağırlıklı SE görüntülerde sarı kemik iliği yağa benzer bir şekilde yüksek sinyal intensitesinde, T2 ağırlıklı SE görüntülerde orta sinyal intensitesinde, FSE T2 ağırlıklı görüntülerde ise yüksek sinyal intensitesinde izlenmektedir. T1 ağırlıklı SE, T2 ağırlıklı SE ve FSE T2 ağırlıklı görüntülerde hematopoetik kemik iliği sarı kemik iliğine göre daha düşük sinyal intensitesinde izlenmiştir (26-29).

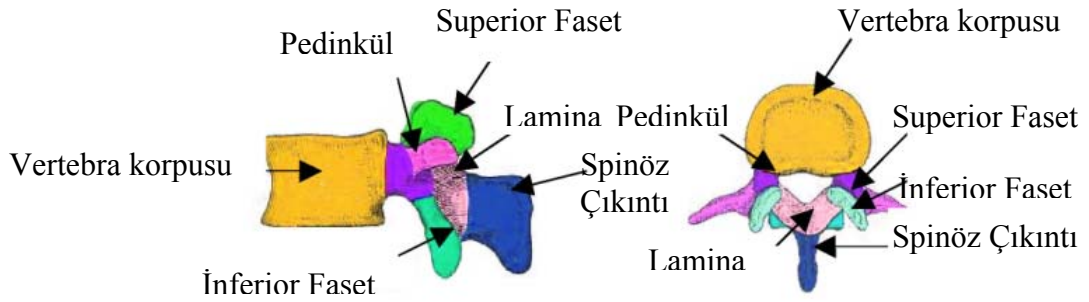
OMURGA ANATOMİSİ

Omurga, farklı ligamanlarla birbirine bağlanan farklı çeşitlerdeki omur ve fibrokartilajinöz disklerin, kaslarla desteklenerek kafatasından pelvise uzanması ile gövdeye aksiyel destek oluşturan bir yapıdır. Vertebral kolon 33 omurun (vertebra) üst üste sıralanmasıyla oluşan bir sütündür. Bu sütun baş ile göğüs-karın boşluğunda bulunan organları taşır ve bunlara sağlam bir destek vazifesi görür. Ayrıca omurgaların gövdeleriyle arkusları arasında oluşan kanalis vertebraliste, omurilik bulunmaktadır. Omurganın uzunluğu yetişkin erkeklerde 72cm iken, bu uzunluk yetişkin kadınlarda 7 ila 10cm daha kısadır. Omurgayı oluşturan 33 omurdan ilk 24'ü hareketli eklemler vasıtasıyla birbirlerine bağlanmışlardır (gerçek vertebra). Geriye kalan 9 omurun 5'i kendi aralarında birleşerek os sakrumu, 4'ü de os koksiksi oluşturur (yalancı vertebra). Omurgayı oluşturan omurlar buldukları bölgelere göre isimlendirilirler. Yukarıdan aşağıya doğru ilk 7'si servikal vertebralılar, sonraki 12'si torakal (dorsal) vertebralılar, diğer 5'i lomber vertebralılar olarak isimlendirilmektedirler (30). Bunların altında os sakrum ve os koksiks bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Vertebral Kolon

Tipik bir omur önde korpus vertebralis, arkada arkus vertebralis olmak üzere iki bölümden oluşur. Korpus vertebralisler arasına giren diskus intervertebralislerle birbirlerine bağlanarak sağlam bir sütun oluştururlar. Arkus vertebralisler korpus vertebralisler ile birleşerek foramen vertebralis, bunlarda üst üste binerek kanalis vertebralis oluştururlar. Omurların önde bulunan büyük kısmına korpus vertebra denilir. Korpus vertebralislerin üst ve alt yüzlerine fasies intervertebralis adı verilir. Diskus intervertebralisler bu yüzler arasına oturmaktadırlar. Omur cisimlerini birbirine bağlayan intervertebral diskler omurgaya etki eden stresin büyük çoğunluğunu absorbe ederler. Diskler, dış kısmında annulus fibrosus adı verilen, konsantrik yerleşimli fibröz dokudan ve bunun merkezinde bulunan nukleus pulposus adı verilen jelatinöz dokudan oluşurlar. Gövdenin arka yüzünde bulunan deliğe foramen bazivertebrale (vaskülar) denir ve buradan vena basivertebalis geçer. Gövdenin arka tarafındaki kemer arkus vertebradır. Arkus vertebranın gövdeye tutunan bölümüne pedinkül, arka kısmına ise lamina denilmektedir. Arkus vertebrada 4 eklem çıkıntısı, 2 transvers çıkıntı birde spinal çıkıntı bulunmaktadır (30) (Şekil 2).



Şekil 2. Tipik Vertebra

Pedinküllerin üst kısmında bulunan çentiğe incisura vertebralis superior, altında bulunan çentiğe ise incisura vertebralis inferior denilmektedir. Bu çentikler eklem yapmış omurlar arasında görülen foramen intervertebraleyi oluşturur ve bu deliklerden spinal sinirler geçer. Artiküler çıkıntılar, komşu omurların artiküler çıkıntılarıyla sinovyal eklemler aracılığıyla birleşir. Artiküler çıkıntılarının birbirinden farklı konumlanmaları, omurga segmentlerinde yapılacak olan fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon derecelerini belirler. Aynı merkezlerden gelişen korpus ile arkusun

birleşme yerine junctio neurocentralis denilir. Laminalar foramen vertebraleyı arkadan sınırlar. İki tarafın laminası arkada birleşir ve buradan spinöz proçes arkaya doğru uzanır. Spinöz proçes arkaya doğru uzanan tek çıkıntı olup, buraya kas ve bağlar tutunur. Vertebralarda 4 adet eklem çıkıntısı bulunmakta olup üsttekilere prosesus artikularis süperior (zigapofizis), alttakilere prosesus artikularis inferior (zigapofizis) denilir. Boyun omurlarının gövdeleri diğler bölgelere göre küçüktür. Pedinküller gövdeye orta kısmında tutunur. Lamina dar olup, üst kenarı daha incedir. Foramen vertebrale geniş ve üçgen şeklindedir. Spinöz proçesler kısadır ve uç kısımları çatallıdır. Transvers proçeslerinde bulunan delik, boyun omurlarının tanınmasında önemli bir noktadır. Foramen transversarium denilen bu deliklerde arteria ve vena vertebralisler ile sempatik pleksuslar bulunmaktadır. Foramen transversariumunun dış tarafında ve transvers çıkıntının üst yüzeyinde bulunan sulkus nervi spinalis denilen bir oluk bulunur. Bu oluklardan spinal sinirler geçmektedir. Birinci boyun omurunun (atlas-C1) en önemli özelliğı gövde ve spinal çıkıntısının bulunmamasıdır. Gelişimi sırasında korpusu bir alttaki omura (aksis-C2) dens adı verilen bir çıkıntı şeklinde yapışır. Bu yüzden C2 iki gövdeli olarak kabul edilir. Ligamentum transversarium C1 düzeyinde foramen vertebraleyı önde küçük arkada büyük olmak üzere iki kısma ayırır. Öndeki küçük delikten aksis'in dens'i, arka geçitten omurilik ve zarları geçer. Atlasın eklem çıkıntılarının bulunduğu kısma massa lateralis atlantis denir. Her iki tarafın massa lateralis'ini önde birbirine bağlayan kemer arkus anterior atlantis, arkada bağlayana ise arkus posterior atlantistir. Arkus anteriorun arka yüzünde bulunan oval kemik yüzüne fovea dentis denilmekte olup, dens'in ön yüzüyle eklem yapar. Aksis'in (C2) en belirgin özelliğı dens aksisin bulunmasıdır. Foramen transversarium atlasinkinden küçük, diğlerlerinden büyüktür. Yedinci boyun omuru (vertebra prominens-C7) göğüs omurlarına benzemesi nedeniyle diğler boyun omurlarından farklıdır. Spinal çıkıntısı, göğüs omurlarıninki gibi uzun ve çatalsızdır. Fakat foramen transversarium bulunur, bu nedenle göğüs omurlarından ayırt edilir. Canlıda elle muayenede spinal çıkıntısı hissedilebilen tek boyun omuru budur. Servikal kaburga (kosto servikalis); bazen 7. boyun omurunun kaburga artığı ayrı bir kemik şeklinde gelişebilir ve hatta 13. kaburga olarak sternumla eklem yapabilir. Buna bağlı olarak komşu damar sinir paketine bası yapabilir (30).

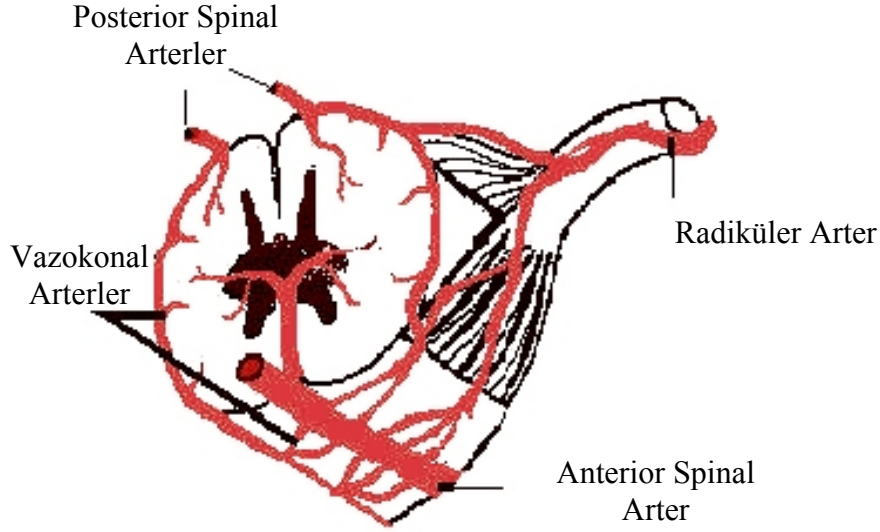
Torasik vertebraların gövdeleri boyun omurlarınınkinden büyük, bel omurlarınınkinden küçüktür. Aşağı indikçe, omurların taşıyacağı yük artacağından, omurların gövdeleri büyür. Göğüs omurlarının en karakteristik özellikleri, gövdelerinin yan taraflarında kaburga başcıkları için yarım eklem yüzleri (fovea kostalis süperior ve inferior) ile transvers çıkıntılarında eklem yüzlerinin (fovea kostalis prosesus transversarii) bulunmasıdır. Bunların foramen transversariumları yoktur, ayrıca 11. (T11) ve 12. (T12) göğüs omurlarında fovea kostalis prosesus transversarii bulunmaz. Birinci göğüs omuru (T1) gövdesinde yukarıda tam, aşağıda yarım eklem yüzü bulunur. Tam olanla birinci, yarım olanla ikinci kaburga başının üst yarısı eklem yapar. Dokuzuncu göğüs omurunda bazen alt yarım eklem yüzü bir taraflı veya iki taraflı bulunmayabilir. Bu gibi durumlarda 9. omurun (T9) gövdesinde sadece üstte tek ve yarım, 10. omurgada (T10) ise tek ve tam olan eklem yüzü bulunur. T11 ve T12 vertebralarda tek ve tam eklem yüzü bulunur (30).

Lomber vertebraların gövdeleri hareketli omurlar arasında en büyük olanıdır. Foramen transversariumlarının bulunmamasıyla boyun omurlarından, gövdelerinde ve transvers çıkıntılarında eklem yüzü bulunmamasıyla da göğüs omurlarından ayrılırlar. Üçgen şeklindeki foramen vertebrale, göğüs omurlarınınkinden büyük, boyun omurlarınınkinden ise küçüktür. Transvers çıkıntıları kaburgaların karşılığı olduğu için prosesus kostalis olarak isimlendirilir (30).

Beş adet omurun birleşmesiyle oluşan os sakrum yukarıda bulunan tabanıyla lomber vertebra, aşağıda bulunan tepesiyle os koksiksle eklem yapar (Şekil 1). Son lomber vertebra ile eklem yaptığı yerde promontoriumu oluşturur. Os sakrumun içinde kalan ve kanalis vertebralisin devamı şeklinde olan geçide ise kanalis sakralis adı verilir (30).

Spinal kordun arteryel dolaşımı üç damara dayalıdır; anterior median longitudinal arter trunkusu ve posteriorda sinir köklerinin yakınındaki bir çift posterolateral trunkustur. Kordun meduller besleyici (radiküler) arterleri; longitudinal arter kanallarını güçlendirirler. 2-17 tanesi arteriorda, 6-25 tanesi ise posteriorda bulunur (Şekil 7). Vertebral arterler boyunda 80 adet radiküler artere kan getirirken, torakal ve lomber bölgede ise bu işi aorta üstlenir. Sakral bölgedeyse

lateral sakral arterler, 5. lomber arter, iliolumber ve midsakral arterler önem taşır (31) (şekil3).

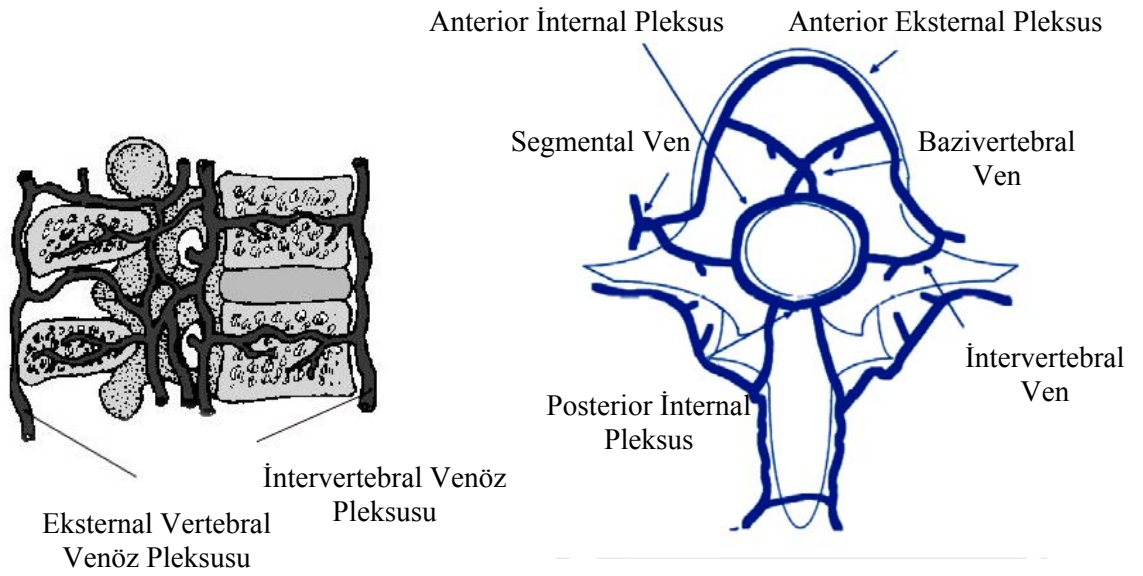


Şekil 3. Vertebranın Arteriyel Kanlanması

Spinal kordun kanlanmasında vertebral ve posterior serebellar arterler önemli birer yedek kan kaynağıdır. Sakral meduller besleyici arterler lateral sakral arterlerden köken alır ve kauda ekuinanın distal kısmına eşlik eder. Omurgada her seviyede bir çift segmenter arter omurga içi ve dışındaki yapıları kanlandırır. Bu arterler torakal ve lomber bölgede aortadan köken alırken, servikal bölgenin segmenter arterleri vertebral arterden, kostoservikal ve tiroservikal trunkuslardan köken alır. Toplumun %60'ında ise karotis eksterna arterinin çıkan faringeal dalı da ek bir kan kaynağıdır. Sakral bölgedeki segmenter arterlerin çoğu lateral sakral arterlerden, az bir kısmı ise 5. lomber arterden, iliolumber arterden ve midsakral arterden beslenir. Adamkiewicz arteri; lomber kordun en geniş besleyici arteridir ve sol tarafta T9-T11 arasında bulunur (toplumun %80'inde). T4-T9 arasında spinal kordun kanlanması oldukça zayıftır. Spinal kordun kanlanmasını sağlayan üç longitudinal damar sistemi, beyin sapındaki Willis poligonu ile eşdeğer olmasına rağmen daha büyük ve daha karmaşıktır (31). Bu sistemler kanın kimi zaman geri dönüşüne izin vererek, akışı metabolik ihtiyaca göre ayarlayabilirler. Spinal kordun bu iç dolaşım sistemi, spinal kord dışında en az iki ayrı sistemle çevrili durumdadır. Bunlardan ilki ekstradural mesafede iken, ikincisi ekstravertebral dokudadır. Bu iki sistemden ikincisi spinal kord tarafından daha çok tercih edilir. Ekstravertebral

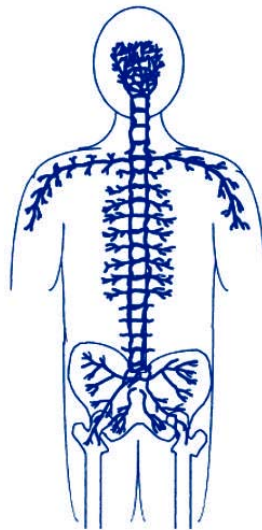
sistemle spinal kord içi dolaşım sistemi arasında çıkış noktaları olarak adlandırılan anastomozlar bulunur. Ancak bunlar az sayıdaki perforan sulkus arterleri ve spinal kordun pial arterleridir (31).

Vertebral venler, kranium kaidesinden aşağıya doğru, kolumna vertabralisin internal ve external ven pleksuslarını ve vertebra korpuslarının içindeki kanı da drene eden, servikal vertabraların transvers foramenlerinden çıkan küçük vertebral venlerin de dahil olduğu bir ven sistemidir. 1664 yılından beri bilinen bu venler, 1828 de Breschet tarafından ele alınmıştır. Kemik metastazlarının oluşumu açısından bilinmesi gereken noktalar: bu ven pleksusunun topladığı kanın tamamını tekrar kalbe gönderemeyecek kadar geniş olması, yukarıda kranial dural sinüslerde başlayıp aşağıda kaudal vertebral bölgesindeki ven ağına kadar devam etmesi, volüm kapasitesinin dönüş yolundan daha fazla olmasıdır (32). Aralarında anastomozların da bulunduğu üç grupta değerlendirilir: kanalis spinalis içinde bulunan, spinal dura materin etrafını çevreleyen santral veya internal ven ağı grubu, vertebra korpusları içindeki venlerden oluşan ve dura mater etrafındaki birinci ağı adeta çevreleyen ven ağı grubu, bu ikinci ağın ve vertebra korpuslarının etrafını çeviren ven ağı grubu (32). Vertebra korpusları içindeki ven ağı, hem kesintisizdir, hem de alttaki internal ven ağı ile pek çok yerde anastomozları vardır, özellikle vertebra korpuslarının arka-ortasındaki anastomozlar çok geniştir, belirgindir ve sayıca çoktur. Buradan venler, vertebra korpusunun içine doğru radial tarzda dağılır. Arkadaki kaslardan da kan alan bu ağın longitudinal anastomozları ve bağlantıları neticesinde hem segmental venler, hem de kemik korpusları içindeki venlerin anastomozları sağlanmış olur (32). Bu ağda toplanan kan korpusların önündeki venlere drene olur (şekil 4).



Şekil 4. Vertebranın Venöz Kanlanması

Karında lomber bölgedeki segmental venler, asendan lomber venlere ve vena kava inferiora drene olurlar. Üst torasik bölgede segmental interkostal venler, vena kava superiora dökülürler. Metastaz yönünden önemli noktalar: vertebral venlerde kapakçık bulunmaması, pleksiform bir ağ meydana getirmiş olmaları, kolumna vertebralis boyunca uzanması, hacim yönünden vertebral venlerin kapasitesinin drenaj kapasitesinden daha büyük olmasıdır (32). Vertebralardaki metastazların Batson'un ven pleksusu aracılığı nedeniyle daha çok olduğu genel olarak kabul edilmektedir (33) (şekil 5).



Şekil 5. Batson'un Venöz Pleksusu

Kemik metastazı oluşan vakalarda histolojik inceleme, ince cidarlı ve geniş lümenli vertebral venlerde tümör embolilerinin bulunduğunu göstermiştir; arteriollerde emboli bulunamamıştır (33) .

METASTAZ PATOGENEZİ

Karsinogenezin temeli öldürücü olmayan genetik hasardır. Genetik hasarın esas hedefi olan üç tip düzenleyici gen vardır: büyümeyi uyarın protoonkojenler, büyümeyi önleyen kanser baskılayıcı genler (antionkojenler), apoptozu düzenleyen genler. DNA onarımını düzenleyen genlerin karsinogeneziste önemli rolü bulunmaktadır. DNA onarım genlerindeki bir bozukluk genomda mutasyona zemin hazırlar ve bu nedenle neoplastik değişim ortaya çıkar. Kanserle ilişkili genlerin hücre fizyolojisini malign fenotipe ilerletmesi altı temel değişiklikle ortaya çıkmaktadır; 1) büyüme uyarısına kendiliğinden olan yetmezlik, 2) büyümeyi inhibe eden uyarılara duyarsızlık, 3) apoptozdan kaçınma, 4) sınırsız çoğalma yeteneği, 5) devam eden anjiyogenez, 6) invazyon ve metastaz yeteneği (34).

Metastaz terimi uzak dokularda, primer tümörle devamlılığı olmayan sekonder implantların gelişmesi anlamına gelir. İnvazivlik ve metastaz özellikleri bir neoplazmın malign olduğunu diğer neoplastik özelliklerden daha fazla belirler. Malign neoplazmlar üç yoldan biriyle yayılır: 1) vücut boşluklarına ekilme, 2) lenfatik yayılım, 3) hematojen yayılım (34). Neoplazmlar doğal vücut boşluğunu invaze ettiği zaman kanser ekilmesi oluşur. Bu yayılım yolu, sıklıkla periton yüzeyini yaygınca kaplayan over kanseri için özellikle karakteristiktir. Lenfatik yayılım karsinomlar için tipiktir. Hematojen yolu sarkomlar tercih eder. Ancak lenfatik ve vasküler sistem arasında çok sayıda bağlantı vardır çeşitli kanserler bu yollardan biri ya da ikisiyle yayılabilirler. Hematojen yayılım kanserin en korkulan sonucudur (34). Tümörlerin ven invazyonu, arter invazyonundan daha kolaydır. Vertebral kolona yakın bölgelerden kaynaklanan kanserler sıklıkla paravertebral pleksusu embolize eder; bu yol muhtemelen tiroid ve prostat karsinomlarının sık vertebra metastazından sorumludur. Metastazatik süreç iki evreye bölünebilir: ekstraselüler matriksin invazyonu ve tümör hücrelerinin vasküler yayılımı ile yerleşimi. Bir karsinom önce alttaki bazal membranı aşmalı, sonra interstisyel bağ dokusunu geçmeli ve sonunda

vasküler bazal membranı penetre ederek dolaşıma karışmalıdır. Bu döngü, tümör hücre embolisi uzak bir bölgede damar dışına çıktığı zaman tekrarlanır. Damar içine girme, konakçı hücreleri ile etkileşerek tümör embolisi oluşumu, bazal membrana yapışma, damar dışına çıkma, metastatik birikim anjiyogenez ve büyümeye devam etme sonrası tümör hücrelerinin yayılımı ve yerleşimi tamamlanmaktadır (34).

Kemik metastazları genellikle kan yoluyla yayılım sonucu oluşmaktadır. Kanserlerde kemik iliğine olan mikrometastaz oranı ~ %25-75 oranında olmaktadır (110). Genellikle kemik metastazları 60-Angstromluk boşluklar içeren endotel hücreleri ile çevrilmiş vasküler sinüzoidlerin olduğu ve bazal membranın olmadığı kırmızı kemik iliğinde olmaktadır (111). Kemik metastazları osteolitik ve osteoplastik olarak sınıflanmaktadır. Ancak her iki durum birlikte bulunabilir. Osteolitik metastazlar kemik rezorpsiyonunun artması ile az miktarda kemik oluşmasıyla karakterizedir (112). Sıklıkla akciğer, meme ve böbrek kanserlerinde görülür (113). Osteolitik metastazlarda; PTH-RP, IL-6, TGF-beta, IL-1 ve IL-11 ile TNF beta ve alfa osteoklastları aktive ederek önemli rol oynamaktadır. Osteoklastlara ek olarak tümör ilişkili makrofajlar ve metastatik hücreler osteolizi tetikleyebilir (114-116). Osteoplastik metastazlar; yüksek kemik dönüşüm oranları, osteoid alanın, osteoid hacmin ve mineralizasyonun artmasıyla karakterizedir (117). Tümörler osteoplastların mitojenik aktivitesini arttıran peptidler salgılayarak yapmaktadırlar. Osteoplastik metastatik tümörler PTH-RP, IL- 6, TGF-beta, kemik morfojenik proteinlerin salınımına neden olarak osteoklastların çalışmasına ve değişimine neden olmaktadır (118).

OMURGA METASTAZLARININ TANISINDA KULLANILAN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

İskelet metastazları genellikle dört klinik görüntüleme metoduyla saptanırlar; direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme, sintigrafik görüntüleme ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (9, 10, 11).

Nükleer görüntüleme kemik metastazlarının saptanmasında kullanılan tarama yöntemidir (9). Radyoizotop tutulum miktarı kanlanmaya bağlıdır. Metastazların

çoğu sıcak lezyon olmasına rağmen, soğuk lezyonlar reaktif kemiğin tamamen kaybına veya zayıf kanlanmaya bağlı saldırgan tümör göstergesi olabilir. İskelet sisteminin yaygın tutulumu (super scan) yanlış olarak normal izlenimi verebilir. Kemik dönüşümünün artışı ile ilişkili tüm durumlarda tutulum artmaktadır (travma, enfeksiyon, artropati). Primer tümörü bilinen olgularda çok sayıda ($4 <$) lezyon varlığı metastaz varlığını kuvvetle telkin etmektedir (9). Kanserli olgularda tek lezyonun sadece %50'si metastazdır. Özgüllük düzeyinin düşük olması nedeniyle pozitif sintigrafik bulgular diğer radyolojik yöntemlerle konfirme edilmelidir. Son yıllarda izotop görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler metastazlarının tespitinde iyileşmeye neden olmuştur. Bunlardan birisi single-photon-emission computed tomography (SPECT) görüntülemedir (9). Bir diğer görüntüleme Positron emission tomography (PET) fluorodeoksiglucose (FDG) kullanımı ile anormal glikoz metabolizması olan alanları saptamaktadır (9).

Direk grafiler semptomatik alanların değerlendirilmesinde kullanılmakta olup, bulgular diğer görüntüleme yöntemleri ile konfirme edilir (9). Kortikal metastazların saptanmasında, medüller tutulumun saptanmasına oranla daha başarılıdır. Trabeküler kemiğin %50'si metastaza bağlı destrükte olmadan direk grafide saptanamaz. Direk grafiler patolojik kırık oluşma riskinin belirlemede faydalı bilgiler vermekte olup, tümöre bağlı kemik korteksin %50'den fazlasının kaybı anlamlı olarak değerlendirilmektedir (9). Ancak vertebra metastazı tanısında duyarlılığının düşük olması dezavantajdır. BT özellikle sintigrafide şüpheli olan olgularda hangi anatomik bölgenin etkilendiğini ve kemik destrüksiyonu oluşmadan kemik iliği tutulumunu göstermede faydalı bilgiler vermektedir (9).

MRG vertebra metastazlarını saptamada özellikle kemik iliğindeki değişiklikleri göstermedeki becerisi nedeniyle yüksek duyarlılığa sahiptir (36). T1 ağırlıklı SE ve STIR sekansları kemik iliği değişikliklerini (ödem, enflamasyon, neoplastik infiltrasyon) göstermede oldukça hassastır (37). Kemik iliğindeki bu üç tip değişiklik MRG' de benzer sinyal intensite değişikliklerine, T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal azalmasına, T2 ağırlıklı ve STIR sekanslarında sinyal artışına neden olurlar. Morfolojik değişiklikler tanı konmasında yardımcı olmakla birlikte özgüllüğü genellikle düşüktür. Difüzyon ağırlıklı MRG kemik iliği görüntülemeye yeni bir

kontrast yaratmakta ve ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır (38). Stalskal ve Tanner 1965 yılında puls gradient spin eko (PGSE) tekniğini kullanarak dokulardaki ADC sayısal olarak tanımlamışlardır (39). Bu teknik tüm difüzyon ağırlıklı görüntüleme yöntemlerinde kullanılmaktadır. Bu sekans tipi refocusing radiofrekans (RF) puls öncesi ve sonrası kullanılan gradyent pulslarının (difüzyon gradyentleri) kullanılmasını içermektedir. Çekirdek spinleri 1. gradyent pulsu ile defaze, 2. gradyent pulsu ile refaze olmaktadır. Refaz derecesi bu iki gradyent arasındaki bekleme süresince stokastik moleküler harekete bağlıdır ve sinyal intensitesindeki azalma, difüzyonda artış ile birlikte (38). Sinyal değişiklikleri difüzyon katsayısı (D) ve difüzyon ağırlığı (b değeri) olarak tanımlanmıştır.

Serbest dağılan sıvılar ADC' ye bağlı olarak;

$$I = I_0 \exp(-b \times ADC)$$

I: difüzyon gradyentine bağlı intensite,

I_0 : difüzyon gradyentinden bağımsız intensite

b: b değeri olup; difüzyon katsayısı molekül hareketinin göstergesidir ve mm^2/sn şeklinde ölçülür;

T zamanındaki ortalama difüzyon mesafesi; $\sqrt{2.D.T}$

Difüzyon ağırlığı difüzyon gradyentlerinin amplitüdüne (g), süresine (δ) ve iki gradyent arasındaki süreye(Δ) bağlıdır.

$$b = (\gamma \cdot g \cdot \delta)^2 \times (\Delta - \delta/3)$$

γ : giromanyetik oran, b değeri sn/mm^2 , g difüzyon gradyentlerinin amplitüdüdür. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde kontrast ADC ile birlikte T2 relaksasyon zamanı da etkilidir (38). ADC değeri aynı, T2 relaksasyon zamanı farklı olan dokular difüzyon ağırlıklı görüntülerde farklı sinyal özellikleri göstermektedir. T2 relaksasyon süresi uzun olan dokularda bu etkiye T2 shine- trough etkisi denilmektedir. Aynı kesitteki değişik görüntülerde değişik b değerleri bulunmaktadır. ADC değeri exponential fit ya da linear regresyon analizi kullanılarak ROI' de ortalama intensite ya da piksel piksel ölçülmektedir. Bir sonraki aşamada her pikseldeki ADC değeri elde edilir ve

buna ADC map denilmektedir. Uygulanan difüzyon gradientinin net bir uzaysal oryantasyonu vardır ve buna paralel olan molekül parçası sinyal oluşturur. Difüzyon gradyentinin yönünün değiştirilmesiyle değişik yönlerdeki difüzyon değerleri ölçülebilir. Klinik çalışmalarda vertebra kırıklarında difüzyon ölçümlerinin tek yönde olması yeterlidir (40). Çalışmamızda MR cihazında $b=600 \text{ sn/mm}^2$ ve $b=0 \text{ sn/mm}^2$ değerleri kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler alınmıştır. Farklı b değerlerinde alınan MR görüntüleri aşağıdaki formülde gösterilmiştir:

$$I(b)=I(0) \times \exp(-ADC \times b)$$

$I(b)$: b değerindeki sinyal intensitesi, $I(0)$: $b=0$ değerindeki sinyal intensitesidir. İş istasyonundaki (AW 4.2) ticari olarak bulunabilen functool programı (GE Healthcare, Milwaukee, WI) ile ADC ölçümleri aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır:

$$ADC= - \ln(I(b)/I(0))/b$$

Kemik iliği, omurilik ve intervertebral diskten ayrı olarak izotropik difüzyon özelliği gösterir (38). Sarı kemik iliği, kemik iliği selülaritesinin azalmasına bağlı olarak düşük difüzyon ve ADC değerleri göstermektedir (41). Difüzyon ağırlıklı MRG akut benign ve malign kompresyon kırıkları tanısında oldukça yardımcı bir tanı yöntemidir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde osteoporotik kırıklar düşük ya da normal sinyal özellikleri göstermekte olup, malign lezyonlar ise sinyal artışına neden olmaktadır (38). Difüzyon ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal özelliği gösteren vertebra metastazlarına yönelik yapılan ışın tedavisi sonrasında lezyonların sinyalinin azaldığı ve ADC değerlerinin arttığı bildirilmiştir. Bu değişiklikler en erken 1. ayda tespit edilmiştir (42).

GEREÇ ve YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Etik Kurulu'nun B.30.2.PAÜ 0.01.00.00- 200/2449 sayılı izni ile PAÜTF Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda, Ocak - Ekim 2008 tarihleri arasında başvurmuş vertebra metastazı ve/veya şüphesi olan 40 hastaya tüm vücut kemik sintigrafisi, difüzyon ağırlıklı MRG (DA-MRG) ve STIR MRG tetkikleri yapıldı. Tüm vücut kemik sintigrafisi ile DA-MRG ve STIR MRG tetkikleri arasındaki süre en fazla 3 aydı. DA MRG ve STIR MRG incelemesi yapılmadan önce, tüm hastalar tetkikin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Hasta grubunun 29'u erkek, 11'i kadın, yaş ortalaması $65,5 \pm 8,21$ (55-85) yıldı. Bu hastaların biyopsi ile kanıtlanmış primer malign tümörleri olup, patolojik tanılara göre dağılımı tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Patolojik tanılarına ve T2 STIR ile saptanan vertebra metastaz varlığına göre olgu dağılımı

	Prostat Ca	Akciğer Ca	Meme Ca	Endometrium Ca	Mide Ca	Mesane Ca	Pankreas Ca	Diğer	Toplam
Metastaz Var	11	4	2	2	1	1	1	0	22
Metastaz Yok	7	3	5	0	0	0	0	3	18
Toplam	18	7	7	2	1	1	1	3	40

Görüntüleme öncesi 6 aylık zaman diliminde travma öyküsü olan, vertebra metastazları için ışın tedavisi almış ve enfeksiyon şüphesi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

MRG İNCELEME

Tetkikler 1,5 Tesla süper iletken magnet ve 8 kanallı torso-sarmal (GE Healthcare, Milwaukee, WI) kullanılarak yapıldı. Kullanılan 1,5 Tesla MRG cihazının (GE Healthcare Signa Excite 1,5 T HD, Milwaukee, WI) gradyent gücü 33 mT m^{-1} ve slew rate (maksimum gradyent gücüne ulaşma eğimi) $120 \text{ T m}^{-1} \text{ s}^{-1}$, maksimum gradyent gücüne ulaşım zamanı 275 ms idi. Hastalar supin pozisyonda

ve kollar yanda spine koili kullanılarak koronal T2 ağırlıklı STIR, aksiyel DA-MRG görüntüleri alındı. DA-MRG; single shot EPI sekansı kullanılarak elde olundu. Görüntüleme parametreleri TE: 82,2 msn, TR: 7500 msn, FOV: 40cm, NEX: 6, matriks: 128x128, kesit kalınlığı: 8mm, aksiyel kesitler şeklindeydi. Bu çalışmada kullanılan b değeri 600 sn/mm² idi. Her istasyonda DA-MRG 60 görüntü alınarak 180 sn süreyle çekimler yapıldı. Koronal STIR görüntüleme parametreleri TE: 35 msn, TR: 3200 msn, FOV: 46cm, NEX: 2, matriks: 320x224, kesit kalınlığı: 10mm özelliklerindeydi. MR görüntüleri kafa tabanı düzeyinden sakral vertebralara düzeyine kadar alındı. Tüm vertebral kolonun toplam çekim süresi 20 dakikaydı. MR cihazında b=600 sn/mm² ve b=0 sn/mm² değerleri kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntüler alınmıştır. İş istasyonundaki (AW 4.2) ticari olarak bulunabilen functool programı (GE Healthcare Signa Excite 1,5 T HD, Milwaukee, WI) ile ADC ölçümleri yapıldı.

MR görüntüleri iş istasyonunda (AW 4.2) değerlendirildi. T2 STIR sekansı ile alınan kemik iliğine göre homojen hiperintens olarak izlenen alanlar metastaz olarak değerlendirildi. Vertebra end platesi komşuluğundaki hiperintens görünüm ve heterojen hiperintens görünüm metastaz olarak değerlendirilmedi. DA-MR görüntüleri difüzyon kısıtlılığı var ya da yok şeklinde değerlendirildi. ADC değerleri iş istasyonundaki (AW 4.2) ticari olarak bulunabilen functool programı (GE Healthcare Signa Excite 1,5 T HD, Milwaukee, WI) ile ADC haritası üzerine ROI yerleştirilerek ölçüldü.

SİNTİGRAFİK İNCELEME

20 mCi (740 MBq) Teknesyum 99m-MDP (medronate) sağ veya sol brakial venden kanül aracılığı ile uygulandı. Enjeksiyondan 3 saat sonra sırtüstü yatan olgunun 140 keV enerji piki ve % 20 enerji penceresinde anterior ve posterior tüm vücut kemik görüntüleri alındı. Görüntüleme işleminde düşük enerjili paralel delikli (LEAP) kolimatör takılı GenieAcq programına sahip CamStar AC/T Gamma Kamera (GE, Milwaukee, Wisc., USA) kullanıldı. Tüm vücut görüntüleme sürekli tarama şeklinde 10 dk/m hızda, 512x1024 matrikste yapıldı.

Tüm vücut kemik sintigrafisine ait görüntüler tecrübeli nükleer tıp uzmanı tarafından metastatik lezyon varlığı görsel olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

T2 STIR sekansı kullanılarak elde edilen MR görüntülerinde ve tüm vücut kemik sintigrafisinde izlenen vertebradaki metastatik lezyonların DA-MR görüntülerindeki özellikleri Mc Nemar testi ile karşılaştırıldı. T2 STIR sekansı kullanılarak elde edilen MR görüntülerinde ve tüm vücut kemik sintigrafisinde izlenen vertebradaki metastatik lezyonların ADC haritasında ölçülen ADC değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. STIR sekansı kullanılarak elde edilen MR görüntüleri referans test kabul edilerek DA-MRG' in metastatik lezyonları göstermedeki duyarlılığı hesaplandı. Osteoblastik metastazları göstermede tüm vücut kemik sintigrafisi referans test kabul edilerek DA-MRG' in duyarlılığı hesaplandı. Rakamsal değerler ortalama \pm ortalamanın standart sapması olarak verildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Primer malignitesi bilinen ve metastaz saptanan 22 olguda 188 vertebrada metastaz saptandı. STIR MRG ile saptanan 188 metastatik vertebranın 183'ünde ADC değerinde artış izlenmiş olup, 166 vertebrada difüzyon kısıtlaması mevcuttu. Tüm vücut kemik sintigrafisinde 167 vertebrada metastaz izlenmiş olup, bunların 164 tanesi osteoblastik karakterdeydi. Tanı tekniklerine göre saptanan metastatik olgular ve vertebral metastazlar tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Tanı tekniklerine göre metastatik olgu ve vertebra sayıları, metastaz saptama oranları

	STIR	ADC	Difüzyon Kısıtlaması	Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi
Metastatik Olgu Sayısı	22	22	22	21
MetastatikVertebra Sayısı	188 %100,00	183 %97,30	166 %88,00	167 %88,20

Metastazın en sık izlendiği vertebralar sırasıyla L5 (n=14), L4 (n=12), L3 (n=12) vertebralardı. Osteoblastik metastazların en sık izlendiği vertebra L3 (n=12) vertebraydı. Vertebra metastazı olan olgularda difüzyon kısıtlılığının malign infiltrasyonu göstermedeki bölgelere göre duyarlılığı tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. DA-MRG' in vertebral kolonda bölgesel olarak vertebra metastazlarını saptamadaki duyarlılığı

	Metastaz Sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Servikal	43	%94,00	%96,00	%80,00	%89,90
Torakal	82	%87,00	%97,50	%89,00	%96,80

Lomber	56	%90,30	%95,60	%90,00	%96,00
Genel	188	%88,00	%96,90	%87,40	%97,20

Osteoblastik metastaz saptanan 21 olguda izlenen 167 metastatik vertebrada DA-MR görüntülerde difüzyon kısıtlamasının bölgelere göre duyarlılığı tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. DA-MRG' nin TVKS ile saptanan osteoblastik metastazları saptamadaki duyarlılığı

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
Servikal	%85,30	%97,90	%85,30	%97,90
Torakal	%76,40	%97,40	%86,00	%95,00
Lomber	%84,90	%93,00	%81,20	%94,30
Genel	%81,00	%96,70	%84,00	%96,00

Osteolitik metastaz saptanan üç vertebranın bir tanesinde difüzyon kısıtlaması izlenmiş olup, diğerlerinde difüzyon kısıtlılığı izlenmedi.

T2 STIR MRG ile saptanan 188 metastatik vertebranın 183'ünde ADC değerinde artış izlendi. STIR MRG ile metastaz saptanan vertebraların ADC değerlerinin saptanmayanlar ile karşılaştırılması tablo 6'da sunulmuştur. Buna göre tüm vertebralar düzeyinde metastatik lezyonlarda ADC değerinde artış izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 6. T2 STIR MRG ile metastaz saptanan vertebraların ADC değerlerinin saptanmayanlar ile karşılaştırması

	Metastaz Var	Metastaz Yok	
	Ortalama	Ortalama	Met Sayısı
C1	1,51±0,14 x 10 ⁻³ *	0,88±0,23 x 10 ⁻³	5
C2	1,39±0,30 x 10 ⁻³ *	0,91±0,27 x 10 ⁻³	6
C3	1,23±0,35 x 10 ⁻³ *	0,90±0,27 x 10 ⁻³	6
C4	1,23±0,37 x 10 ⁻³ *	0,89±0,24 x 10 ⁻³	7
C5	1,22±0,24 x 10 ⁻³ *	0,87±0,25 x 10 ⁻³	6
C6	1,49±0,18 x 10 ⁻³ *	0,80±0,24 x 10 ⁻³	6
C7	1,29±0,17 x 10 ⁻³ *	0,76±0,27 x 10 ⁻³	7
T1	0,93±0,30 x 10 ⁻³ *	0,60±0,21 x 10 ⁻³	4
T2	1,33±0,31 x 10 ⁻³ *	0,59±0,17 x 10 ⁻³	6
T3	1,25±0,33 x 10 ⁻³ *	0,55±0,19 x 10 ⁻³	7
T4	1,20±0,23 x 10 ⁻³ *	0,56±0,18 x 10 ⁻³	8
T5	1,13±0,21 x 10 ⁻³ *	0,58±0,18 x 10 ⁻³	8
T6	1,26±0,41 x 10 ⁻³ *	0,59±0,19 x 10 ⁻³	7
T7	1,37±0,30 x 10 ⁻³ *	0,62±0,17 x 10 ⁻³	6
T8	1,32±0,41 x 10 ⁻³ *	0,63±0,25 x 10 ⁻³	8
T9	1,28±0,35 x 10 ⁻³ *	0,62±0,26 x 10 ⁻³	7
T10	1,16±0,30 x 10 ⁻³ *	0,61±0,24 x 10 ⁻³	6
T11	1,37±0,16 x 10 ⁻³ *	0,61±0,22 x 10 ⁻³	7
T12	1,18±0,30 x 10 ⁻³ *	0,64±0,18 x 10 ⁻³	8
L1	1,11±0,27 x 10 ⁻³ *	0,65±0,19 x 10 ⁻³	9
L2	1,20±0,41 x 10 ⁻³ *	0,69±0,23 x 10 ⁻³	9
L3	1,12±0,42 x 10 ⁻³ *	0,70±0,18 x 10 ⁻³	12
L4	1,18±0,35 x 10 ⁻³ *	0,72±0,17 x 10 ⁻³	12
L5	1,28±0,35 x 10 ⁻³ *	0,76±0,30 x 10 ⁻³	14
S1	0,98±0,33 x 10 ⁻³ *	0,71±0,16 x 10 ⁻³	7

* $p < 0.05$

Sintigrafik olarak 21 olguda 167 vertebral metastaz izlenmiş olup, bunların 164 tanesi osteoblastik 3 tanesi osteolitik karakterdeydi. Sintigrafik olarak osteoblastik metastaz izlenen vertebraların metastaz izlenmeyenler ile ADC değerlerinin karşılaştırması tablo 7’de sunulmuştur. Buna göre tüm vertebralar düzeyinde

osteoblastik metastaz bulunan vertebralarda ADC değerinde artış izlenmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır. Osteolitik metastazların tamamında ADC değerlerinde artış saptandı.

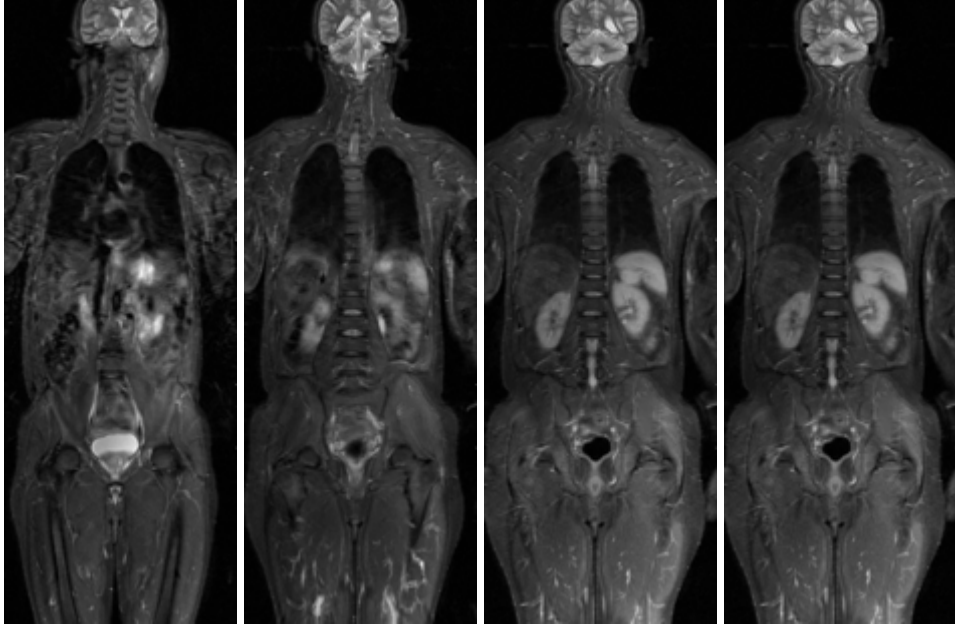
Tablo 7. TVKS' de osteoblastik metastaz saptanan vertebralarda metastaz saptanmayan vertebralara ile ADC değerlerinin karşılaştırması

	Metastaz Var	Metastaz Yok	Met Sayısı
	Ortalama	Ortalama	
C1	1,51±0,14 x 10 ⁻³ *	0,88±0,23 x 10 ⁻³	4
C2	1,48±0,14 x 10 ⁻³ *	0,92±0,28 x 10 ⁻³	4
C3	1,37±0,31 x 10 ⁻³ *	0,90±0,26 x 10 ⁻³	5
C4	1,28±0,37 x 10 ⁻³ *	0,90±0,26 x 10 ⁻³	6
C5	1,30±0,16 x 10 ⁻³ *	0,87±0,25 x 10 ⁻³	4
C6	1,48±0,18 x 10 ⁻³ *	0,80±0,24 x 10 ⁻³	5
C7	1,22±0,32 x 10 ⁻³ *	0,77±0,27 x 10 ⁻³	7
T1	0,95±0,25 x 10 ⁻³ *	0,60±0,21 x 10 ⁻³	4
T2	1,35±0,30 x 10 ⁻³ *	0,56±0,14 x 10 ⁻³	4
T3	1,16±0,25 x 10 ⁻³ *	0,55±0,19 x 10 ⁻³	5
T4	1,16±0,21 x 10 ⁻³ *	0,56±0,18 x 10 ⁻³	8
T5	1,00±0,19 x 10 ⁻³ *	0,69±0,18 x 10 ⁻³	8
T6	1,12±0,49 x 10 ⁻³ *	0,60±0,19 x 10 ⁻³	7
T7	1,18±0,43 x 10 ⁻³ *	0,61±0,17 x 10 ⁻³	6
T8	1,34±0,43 x 10 ⁻³ *	0,60±0,22 x 10 ⁻³	8
T9	1,20±0,42 x 10 ⁻³ *	0,58±0,21 x 10 ⁻³	7
T10	0,98±0,32 x 10 ⁻³ *	0,59±0,25 x 10 ⁻³	6
T11	1,24±0,36 x 10 ⁻³ *	0,60±0,22 x 10 ⁻³	7
T12	1,27±0,23 x 10 ⁻³ *	0,65±0,20 x 10 ⁻³	8
L1	1,16±0,30 x 10 ⁻³ *	0,67±0,21 x 10 ⁻³	8
L2	1,33±0,41 x 10 ⁻³ *	0,68±0,19 x 10 ⁻³	8
L3	1,20±0,39 x 10 ⁻³ *	0,69±0,18 x 10 ⁻³	12
L4	1,03±0,30 x 10 ⁻³ *	0,72±0,18 x 10 ⁻³	10
L5	1,28±0,39 x 10 ⁻³ *	0,73±0,20 x 10 ⁻³	10
S1	0,97±0,31 x 10 ⁻³ *	0,71±0,16 x 10 ⁻³	6

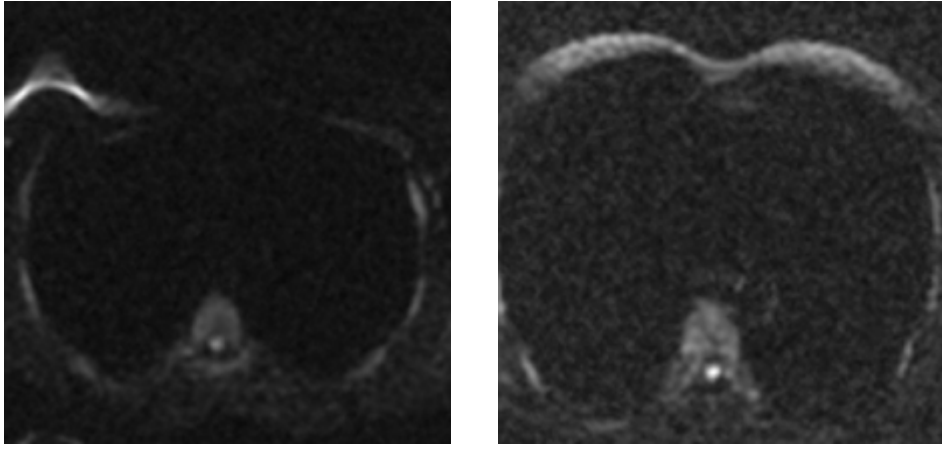
* $p < 0.05$

ADC map görüntülerde ADC ölçümünde kullanılan ROI alanı 103,4±25,44mm² ölçüldü.

OLGULARDAN ÖRNEKLER



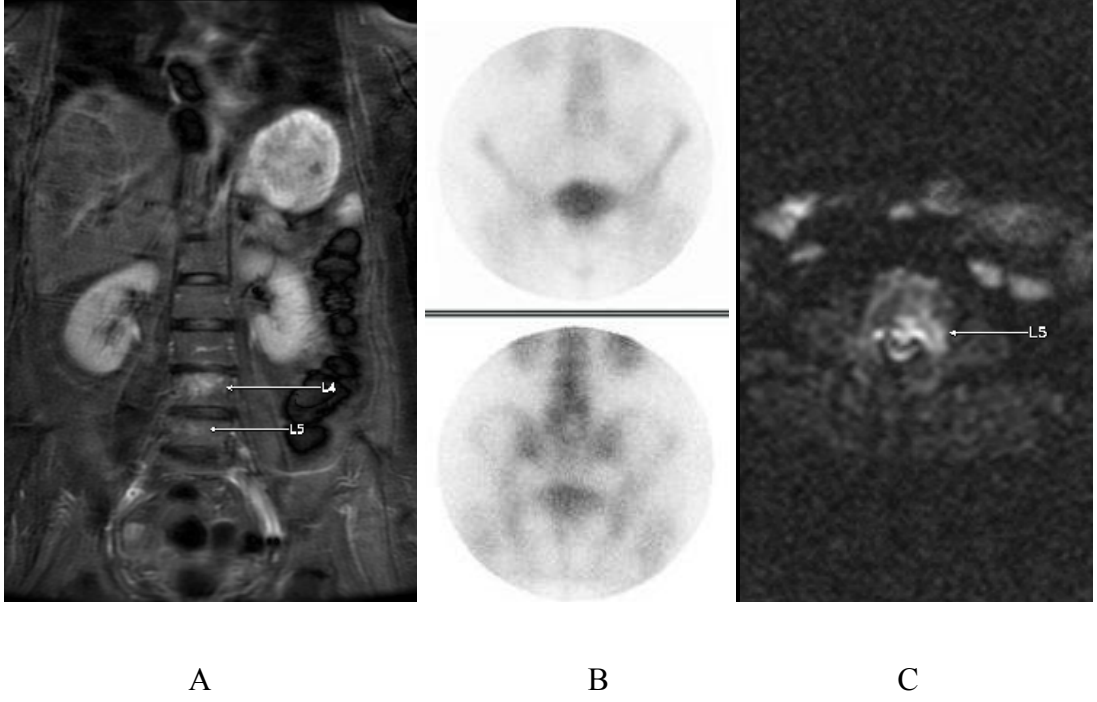
A.



B.

OLGU 1. Vertebra metastazı olmayan 56 yaşında erkek, Mide Ca

- A. Koronal T2 STIR görüntülerde normal vertebra görünümü
- B. T4 ve T6 düzeylerinden alınan aksiyel DA-MRG'de normal vertebra görünümü

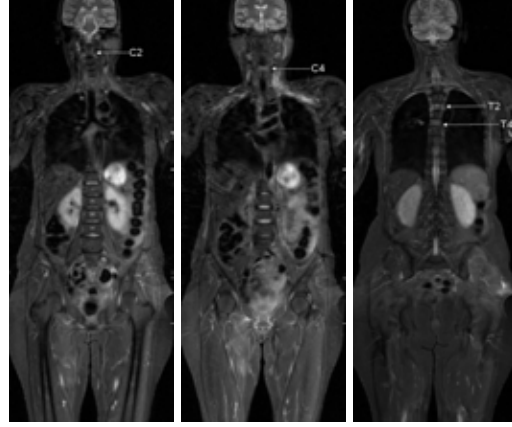


OLGU 2. 69 yaşında kadın, Endometrium Ca

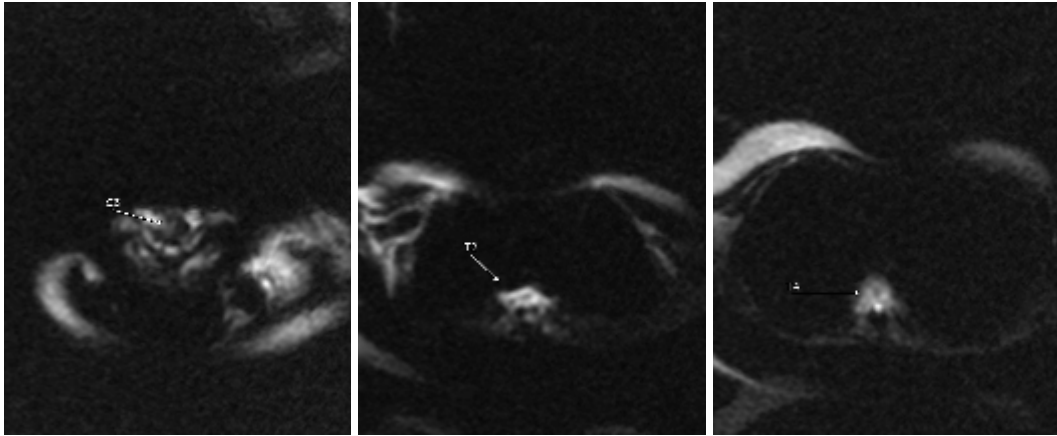
- A. Koronal T2 STIR görüntülerde L4 ve L5 vertebralar düzeyinde hiperintens metastazlar
- B. Kemik sintigrafisinde L4 ve L5 vertebralarda osteolitik metastazlar
- C. DA-MRG'de L5 vertebrada difüzyon kısıtlaması gösteren metastaz



A



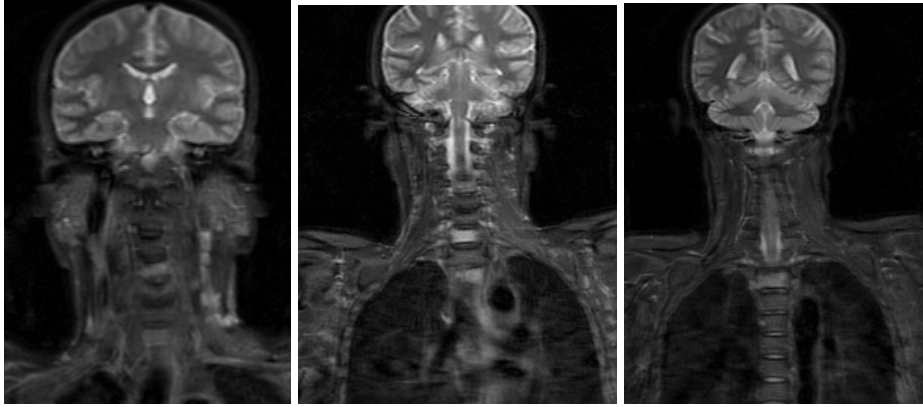
B



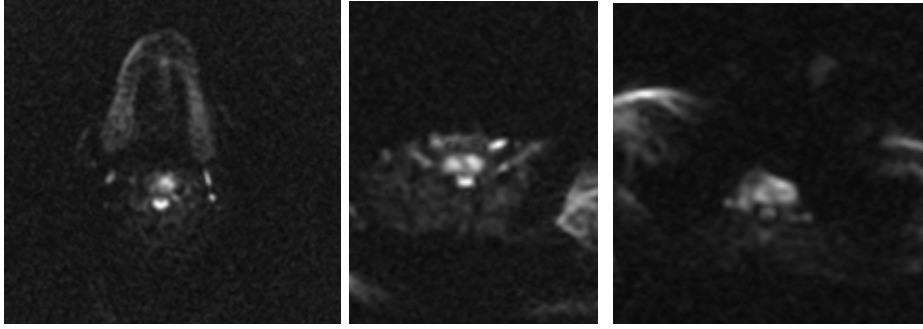
C

OLGU 3. 55 yaşında kadın, Over musinöz karsinomu

- A. Kemik sintigrafisinde multipl metastatik aktivite tutulumları
- B. Koronal T2 STIR' de hiperintens izlenen multipl metastazlar
- C. DA-MRG' de difüzyon kısıtlaması gösteren multipl metastazlar



A



B

OLGU 4. 56 yaşında erkek, Prostat adenokarsinom

- A. Koronal T2 STIR görüntülerde C4, C7 ve T2 vertebralarda sinyal artışı gösteren metastazlar
- B. Aksiyel DA-MRG' de C4, C7 ve T2 vertebralarda difüzyon kısıtlaması gösteren metastazlar

TARTIŞMA

Kanserlerde kemik 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim yeridir (2, 3, 12). Meme, akciğer, prostat, tiroid ve böbrek tümörleri özellikle kemik metastazı eğilimi gösteren ("bone seeking") tümörler olarak bilinirler (1). Kemik metastazlarının % 70'i aksiyel iskeleti (kraniyum, kostalar, vertebra ve sakrum) tutar. Metastaz tüm kemiklerde kemik iliği bölgesini tercih etmektedir (4). İskelet sisteminde metastazın en sık gözleendiği bölge ise omurgadır (96).

Omurgadaki metastatik tümörlerinin görüntülenmesinde; direk grafi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nükleer sintigrafik görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (9, 10, 11).

Çalışmamızın amacı, primeri bilinen olgularda difüzyon ağırlıklı MR görüntülemesinde difüzyon kısıtlamasının ve ADC değerindeki değişikliklerin T2 STIR sekansı ile saptanan vertebra metastazlarının tanısına olan katkısını değerlendirmek ve sintigrafik olarak saptanan osteoblastik vertebral metastazların tanısındaki değerini ortaya koymaktır.

MRG kemik metastazlarının erken tanısında yüksek duyarlılığa sahip tanı yöntemidir (43- 48). Bu çalışma T2 STIR MRG ile 22 olguda 188 vertebrada, tüm vücut kemik sintigrafisi ile 21 olguda 168 metastaz saptandı. STIR sekansı kullanılarak tüm vücut MRG tekniği ile yapılan bir çalışmada iskelet metastazlarını saptamada tüm vücut MRG' nin tüm vücut kemik sintigrafisinden daha hassas olduğunu bildirilmektedir (49). Meme kanserli olgularda yapılan başka bir araştırmada kemik metastazı saptamada STIR sekansı ile yapılan tüm vücut MRG' in, tüm vücut kemik sintigrafisine göre daha duyarlı olduğunu bildirmektedir (50). Başka bir çalışmada vertebral metastazların saptanmasında STIR sekansının sintigrafik görüntülemeye göre daha duyarlı olduğunu bildirilmektedir (51). Bu çalışmada tüm vücut kemik sintigrafisi ile karşılaştırıldığında T2 STIR MRG ile daha fazla olguda ve daha fazla vertebrada metastaz saptandı.

Son yıllarda omurga lezyonlarının tanımlanmasında difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme teknikleri kullanılmaya başlanmıştır (38, 41, 61, 62, 63, 65, 66). DA-MRG doku yapısının moleküler düzeyde değerlendirilmesine izin veren invaziv olmayan bir MRG tekniğidir (52). DA-MRG dokuların mikroskopik yapılarının değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. Bu tekniğin temelini su moleküllerinin uyumsuz hareketlerine bağlı sinyal değişiklikleri oluşturmaktır (Brownian hareket) (52). DA-MRG güçlü manyetik alan gradyentlerinin hızlı çalıştırılması ve aynı anda su moleküllerindeki protonların dağınık hareketlerinin birbirlerini etkilemesi ile oluşan sinyal kaybının saptanması ile elde edilir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme öncelikle akut iskeminin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (53, 54). Daha sonra multipl sklerozda aktif plakların değerlendirilmesinde (55, 56), tümörlerin derecelendirmesinde (57, 58), beyin apselerinin diğer lezyonlardan ayırıcı tanısında (59, 60) yardımcı bilgiler vermektedir. Karaciğer, pankreas, böbrekler, baş boyun ve vertebra görüntülenmesinde kullanılmaktadır (61–66, 67-72). Kas iskelet sisteminde kasların (73-75), kartilajın (76), yumuşak doku patolojilerinin (77, 78), nekrotik ve canlı tümör dokularının (79-81), diz eklem sıvısının (82) ve travmatik kemik iliği ödeminin (41) değerlendirilmesinde yeni bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda vertebra kırıklarının değerlendirilmesinde osteoporotik/neoplastik ayırımında önemli potansiyeli olduğu anlaşılmıştır (83-89). Ancak tüm vertebralardaki metastazların DA-MRG tekniği kullanılarak değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada 40 olgunun tüm vertebraları T2 STIR MRG, DA-MRG ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) kullanılarak değerlendirildi.

Kemik iliği görüntülemeye DA-MRG tekniğinde hipotez; tümöral infiltrasyonun hücre ve ekstraselüler alandaki su difüzyonunun azalmasına neden olacaktır. Bu çalışmada 188 vertebra metastazının 167'sinde metastatik vertebralarda fokal ya da yaygın difüzyon kısıtlaması saptandı. Diğer vertebralarda belirgin difüzyon kısıtlanması izlenmedi. Yapılan bir çalışmada posttravmatik kemik iliği ödeminde suyun difüzyonunun arttırdığı bildirilmektedir (41). Bir diğer çalışma tümör hücre paketlerine bağlı oluşan vertebra kırıklarında su difüzyonunun kısıtlandığını, benign kırıklarda ise suyun hareketinin arttığını bildirmektedir (90).

Başka bir çalışmada patolojik kırıklarda interstisyel ödemin ve hücre infiltrasyonunun birlikte bulunmasının DA-MRG' nin özgüllüğünü azaltabileceği bildirilmektedir (63). Bir diğer çalışmada DA-MRG' in benign ve malign vertebra kırıklarının ayırımında konvansiyonel MRG' ye bir katkısı olmadığını söylerken, başka bir çalışmada DA-MRG' in mükemmel sonuç verdiğini bildirilmektedir (63, 64). Çalışmamızda vertebra metastazı olan olgularda difüzyon kısıtlılığının malign infiltrasyonu göstermedeki duyarlılığı %88, özgüllüğü %96,9 olarak saptandı. Bölgelere göre incelemede servikal vertebralarda duyarlılığı %94, özgüllüğü %96, torakal vertebralarda duyarlılığı %87, özgüllüğü %97,5 lomber vertebralarda duyarlılığı %90,3, özgüllüğü %95,6, olarak bulundu. Difüzyon kısıtlanmasının vertebra metastazlarını saptamadaki duyarlılığının en yüksek olduğu bölge servikal vertebralardı.

DA-MRG sinyalinin yüksek b değerlerinde difüzyon, düşük b değerlerinde perfüzyon etkisi ile oluştuğu bildirilmektedir (91). DA-MRG' de sinyalin difüzyona bağlı olması için yüksek b değerleri kullanılması gerektiği, aksi takdirde ADC haritaları rekonstrükte edilmesi gerektiği bildirilmektedir (91). ADC haritaları T2 shine-through etkisinden bağımsızdır (66). Çalışmamızda perfüzyon etkisini azaltmak ve difüzyon etkisini arttırmak için DA-MRG' de b değerini 600 sn/mm^2 olarak kullanıldı ve tüm olgularda ADC haritası kullanılarak ADC değerleri ölçüldü. Düşük b değeri alınarak yapılan çalışmalarda, malign vertebra gövde kırıklarındaki hiperintensitesinin T2 shine-through etkisine bağlı olduğu bildirilmektedir (92). Bir diğer çalışmada 18 malign kompresyon kırığı olan 12 olguda sklerotik metastazı olan iki olgu dışında DA-MRG' nin vertebra kırıklarında benign kırıkları malignlerden ayırt edebildiği bildirilmektedir (66). 12 metastatik, 10 osteoporotik kırıklı olgudan oluşan başka bir çalışmada patolojik kırıkların onunda hiperintens, ikisinde izointens, osteoporotik kırıkların tümünde izointens ve hipointens görünüm bildirilmektedir (93). Bu çalışmada DA-MRG' de difüzyon kısıtlanması izlenmesinin malign infiltrasyonu göstermedeki duyarlılığı %88, özgüllüğü %96,9 iken osteoblastik metastazları değerlendirmede duyarlılığı %81, özgüllüğü %96,7 olarak bulundu. Osteoblastik metastazları saptamada DA-MRG' nin duyarlılığının daha düşük olduğu saptandı. B değeri $0- 250 \text{ sn/mm}^2$ FSE sekansıyla yapılan başka bir çalışmada 15 malign, 12 benign lezyondan oluşan seride (65); hem benign hem de malign

kompresyon kırıklarında DA-MRG' de heterojen, izo, hipo ve hiperintens sinyal özellikleri izlenmiş olmakla birlikte, b değerinin düşük olması nedeniyle çalışmamız ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmemiştir. SSFP tekniği kullanılarak DA-MRG ile yapılan başka bir çalışmada akut osteoporotik vertebra kompresyon kırıklarının malign vertebra kompresyon kırıklarından ayırmada duyarlılık %94, özgüllük %96 olarak bildirilmektedir (94). Bu çalışmada b değeri yüksek alındığı için difüzyon kısıtlamasının metastatik vertebraları göstermedeki duyarlılığı yüksek bulundu.

Difüzyon ağırlıklı MRG' de en önemli fiziksel özellik difüzyon katsayısı; saniyede milimetrekaredeki yer değişikliği olup, mm^2/sn ile ölçülmektedir. ADC moleküler difüzyon ve kapiller mikrosirkülasyonu gösteren yapay bir parametredir (52, 95, 92). Intravoksel incoherent motion (IVIM) teorisine göre bir vokseldeki veya ROI' deki MR sinyali difüzyon ve perfüzyon özelliklerine bağlıdır (95). Dokularda su difüzyonuna apparent diffusion coefficient (ADC) denilmektedir (40). Kırmızı ve sarı kemik iliğinde difüzyon anizotropiktir. Yapılan bir çalışmada normal kırmızı ve sarı kemik iliğinde difüzyonun minimal olduğu bildirilmektedir (41). Niceliksel histolojik çalışmalar ve MR spektroskopik çalışmalar yaşla beraber yağlı kemik iliğinin arttığını bildirmektedirler (98, 99). Başka bir çalışmada kemik iliği selülaritesi 4 grupta incelenmiş olup; normal hiposelüler, normal normoselüler kemik iliği, normal hiperselüler kemik iliği, lenfoma hücre infiltrasyonlu olgular olarak sınıflandırılmıştır. ADC ölçümlerinin SSEPI sekansı ile ADC haritasında ROI' nin posterior iliak krete yerleştirilmesiyle değişik b değerleri alınarak ($b=30 \text{ sn}/\text{mm}^2$, $b=300 \text{ sn}/\text{mm}^2$) yapıldığı ve bu düzeyden biyopsi alındığı bildirilmektedir. Normal hiposelüler kemik iliğinde ADC değeri $0,36 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, normal normoselüler kemik iliği $0,82 \pm 0,70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, çocukta normal hiperselüler kemik iliği $1,29 \pm 0,59 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, tümör ilişkili hiperselüler kemik iliği $1,31 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak ölçülmüş olup, çocuklardaki hiperselüler kemik iliği ile tümöre bağımlı hiperselülaritenin benzer ADC özelliği gösterdiği bildirilmektedir (100). Çalışmamızda metastatik vertebral kemik iliği ADC değerleri normal hiperselüler kemik iliği ve lenfoma ile infiltre kemik iliğiyle korele olarak bulundu. Tümöre bağlı hiperselüler kemik iliğinde ADC değerlerinin selülaritesi az olan kemik iliğine göre neden belirgin yüksek olduğu açık değildir. Perfüzyon etkisi ana

sebepler olarak bildirilmektedir (100). Kemik iliğinde kırmızı kemik iliğinden sarı kemik iliğine dönüşüm intramedüller kemik iliği kanlanma azalması ile uyumlu görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kırmızı kemik iliğindeki ortalama ADC değerini $0,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, sarı kemik iliğindeki ADC değerini $0,1 \pm 0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bildirilmektedir (41). Daha önceki araştırmacıların tümöre bağlı hiperselülaritenin ADC değerini düşürdüğünü söylerken perfüzyon etkisini dikkate almadığı bildirilmektedir (64, 83). Bu çalışmada metastaz saptanan 188 vertebranın 183'ünde ADC haritasında yapılan ölçümlerde ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Yapılan başka bir çalışmada 49 vertebra kırığı olan 32 hastalık seride 25 kırık osteoporoz, 18 kırık tümöral infiltrasyona, 6 kırık ise tüberküloza bağlı olarak bildirilmektedir. Normal vertebralarda ADC değeri $0,23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, malign akut vertebra kırıklarında $0,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, benign akut vertebra kırıklarında $1,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olduğu bildirilmektedir (66). Çalışmamızda bu çalışma ile benzer olarak malign tümöral infiltrasyonda ADC değerlerinde normal vertebral kemik iliği ile karşılaştırıldığında anlamlı artış saptandı. Yapılan başka bir çalışmada 15 malign, 12 benign lezyonda hem benign hem de malign kompresyon kırıklarında DA-MRG' de heterojen, izo, hipo ve hiperintens sinyal özellikleri gösterdiği bildirilmektedir. Sonuçta ADC haritalamanın benign vertebra kırıklarının malign lezyonlardan ayırımında niteliksel DA-MRG' ye göre daha değerli bilgiler verdiği bildirilmektedir (65). Bir diğer çalışmada 12 hastada 16 malign kompresyon kırığında ortalama ADC değeri $0,92 \pm 0,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, 35 hastada 47 malign tümör vertebra metastazında ortalama ADC değeri $0,83 \pm 0,17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bildirilmektedir. Normal kemik iliği ortalama ADC değeri $0,18 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçülmüş olup, benign vertebra kompresyon kırıklarının ADC değerlerinin malign kırıklara göre yüksek olduğu bildirilmektedir (101). Çalışmamızda da ADC değerindeki artışın vertebra metastazlarının tanısındaki duyarlılığı %97 iken DA-MRG' de %88 olarak saptanmış olup benzer sonuçlar elde olundu. Çalışmadaki TVKS ve DA-MRG' de izlenen difüzyon kısıtlaması özelliği ile karşılaştırıldığında ADC değeri ölçümü vertebra metastazlarını saptamada en hassas teknik olarak değerlendirildi. T2 STIR ve TVKS ile saptanan osteolitik ve osteoblastik metastazlarda benzer şekilde ADC haritasında ölçülen ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı.

Patolojik kırıklar radyasyon tedavisi sonrası DA-MRG' de hipointens görülebilmektedir. Bu etki nekrotik kanser hücrelerinin T2 değerlerine, radyasyon sonrası vertebra korpuslarında yağ içeriğinin artışına veya canlı tümör dokusuyla karşılaştırıldığında farklı difüzyon kapasitesi gösteren nekrotik hücre varlığına bağlanmaktadır (42). Bu nedenle vertebral metastaz tedavisi için ışın tedavisi alan olgular çalışmamıza dahil edilmedi.

Difüzyon ağırlıklı MRG kullanılan sekanslar dört ana grupta toplanmıştır. Bunlar SSFP, spin eko (SE) ve stimulated eko (STE), single shot eko planar görüntüleme (SSEPI) ve turbu spin eko (TSE) sekansları (rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) / Half Fourier acquired single shot turbo spin eko (HASTE)) sekanslarıdır (40). Spin eko (SE) ve stimulated eko (STE) sekansları difüzyon ağırlıklı görüntüleme öncü rol oynamaktadır. En önemli avantajları yüksek sinyal/gürültü oranı ile incelenen dokudaki inhomojeniteye bağlı susceptibility artefaktlarından az etkilenmeleridir. Bu sekanslardaki dezavantaj uzun çekim zamanıdır. Fakat en önemli sınırlayıcı özellikleri hasta hareketlerine oldukça hassas olmalarıdır. Bu sorunu gidermek için kullanılan bir yöntem bu sekanslara navigasyon tekniğinin eklenmesidir (97, 102). Beyin omurilik sıvısına bağlı hareket artefaktları yönlendirici kullanılarak düzeltilenmemektedir (103). Bunun sebebi beyin omurilik sıvısının çizgisel olmayan faz hatası oluşturmasıdır. Bu sebepten kazanç ve akımın uyumlu hale getirilebilmesi için ek düzenleyici uygulanmaktadır (104, 105). Kardiyak düzenleme (gating) kullanılarak kalp ve beyin omurilik sıvısı hareketlerine bağlı artefaktların oluşumu azaltılabilir. SE sekanslarının bir çeşidi olan line-scan difüzyon görüntüleme susceptibility artefaktından ve hareket artefaktından az etkilenmektedir. Ayrıca bu sekanslar spin eko sekanslarına göre daha hızlıdır. Ancak düşük uzaysal çözünürlük ve düşük sinyal/gürültü oranı dezavantajları olup, sebebi sinyalin görüntülenmesi kesitin tamamından değil o kesitteki bir çizgiden alınmasıdır. Bir diğer dezavantajı da birçok MRG sisteminde bu çalışmanın yapılamamasıdır (38). Stimulated eko (STE) tekniklerinde düşük sinyal/gürültü oranı bir limitasyon olmakla birlikte T2 etkisinin düşük olması, hareket artefaktı düzeltme tekniklerinin kullanılabilmesi avantajlarıdır (63). SSFP temeline dayanan DA-MRG' de sinyal intensitesi T1 ve T2 relaksasyon değerleri ile sekans parametrelerinden oldukça fazla etkilenmektedir. Bu nedenle her vokselin farklı bir b değeri vardır.

Ortalama b değeri verilemediğinden ADC haritası çizdirilemez (92, 106, 107). Bu tekniğin diğer dezavantajları kardiyak trigerring, T2 kontaminasyonu ve diğer karıştırıcı relaksasyon etkileridir. Hareket artefaktından sakınmanın bir diğer yolu da çekim zamanının kısa tutulmasıdır. Bunun için hızlı MRG teknikleri kullanılmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ekoların arka arkaya tekrar odaklanması temelinde gerçekleşmekte olup, her uyarıda birden fazla çizgiden okuma yapılabilmektedir. Tekrar 180^0 pulsların kullanılması ile spinlerin tekrar odaklanması bunun bir yoludur. FSE, TSE, spin eko sekansları ile RARE ve HASTE gibi single shot sekansları bunlara örnektir. Bu tekniklerin kullanılması sonucunda görüntü kalitesinde buğulanma ve düşük sinyal/gürültü oranına bağlı düşüklük izlenmektedir. Spinleri odaklamanın bir diğer yolu da spin eko yerine gradyent eko kullanılmasıdır. Çalışmamızda kullandığımız yağ baskılı SSEPI sekansı en sık kullanılan single shot gradyent ekodur. SSEPI sekansı DA-MRG sinyaline katkıda bulunan difüzyon ve relaksasyon etkilerini ayırabilmesi sebebiyle difüzyonun sayısal ölçümünde tercih edilen bir sekans haline gelmiştir (92). Buna bağlı ADC değerleri kolayca ve güvenli bir şekilde kaynak veriden ölçülebilmektedir (108, 109). SSEPI sekansı etkili bir şekilde hacimsel hareket artefaktını azaltmaktadır. SSEPI sekansının hızı kısa zamanda değişik b değerlerinde veri kazanımına imkan tanımaktadır. Bu da ADC değerinin kesin olarak elde edilmesini olanaklı kılmaktadır. X, Y, Z akslarında difüzyon ölçümünün gerektiği durumlarda bu önemlidir. SSEPI sekansı difüzyon duyarlılığı en yüksek sekanstır (92, 106). SSEPI sekansının en önemli dezavantajı susceptibility artefaktlarına oldukça hassas olması olup, yüksek b değerlerinde geometrik bozunma artefaktının daha şiddetli olmasıyla sonuçlanmaktadır. Görüntü bozunmasının yüksek düzeyde olması ADC değeri ölçümünde ciddi hataya neden olmaktadır. Bugüne kadar yapılan DA-MRG çalışmalarında b değeri 0 ile 1000 sn/mm^2 arasında değişmiştir. Çalışmamızda görüntü bozunmasının ve perfüzyon etkisinin olabildiğince az olduğunu düşündüğümüz ve b değerindeki yüksekliğe bağlı geometrik bozunmayı azaltmak amacıyla b değeri olarak 600 sn/mm^2 yi kullandık. İş istasyonunda ROI kullanarak yapılan ADC ölçümlerinde ve görüntü kalitesinde tanısal kaliteyi düşürecek bir sorunla karşılaşmadık. Geometrik bozunma yüksek alıcı bant aralığı, geniş görüntüleme alanı (FOV), kalın RF dilimi, silindirik şekilli radyo frekans (RF) koil kullanılarak azaltılabilir. Bu çalışmada geometrik bozunmanın minimum olması için

geniş FOV (40cm) ve kalın kesit kalınlığı (8mm) kullandık. Sinyal/gürültü oranı faz düzenleyici RF koil ve çok kanallı RF alıcıları kullanılarak artırılabilir. Çalışmada sinyal gürültü oranının yüksek olduğu 1,5 Tesla süper iletken magnet ve 8 kanallı torso-sarmal (GE Healthcare Signa Excite 1,5 T HD, Milwaukee, WI) kullanıldı. DA-MRG' de en önemli sorunu teşkil eden hareket artefaktını azaltmak için görüntüleme SSEPI sekansı kullanıldı.

Tüm vücut kemik sintigrafisi tüm iskelette metastaz taramasında sık kullanılan, pratik, cost-effective görüntüleme yöntemidir (3). Radyonükleid tekniğinin duyarlılığı kemik döngüsündeki % 5-15 değişimi tanımlayabilen fizyolojik tutulum temelinde gerçekleşmektedir (119). Metastatik hastalık tanısında duyarlılığı yüksek olmasına rağmen vertebralarda lezyonlar kemik iliğinde sınırlıysa değişik oranlarda yalancı negatif sonuçlar vermektedir (3). Bu çalışmada T2 STIR MRG ile saptanan 22 olgunun 21'inde TVKS ile vertebral kolonda metastaz saptandı. DA-MRG' de difüzyon kısıtlanması ve ADC değerindeki artış kriterleri ile 22 olgunun 22'sinde de metastaz saptandı. T2 STIR MRG ile 188 vertebrada metastaz saptanmış olup, ADC değerindeki artış 183 vertebrada, difüzyon kısıtlaması ise 166 vertebrada saptandı. TVKS ile bu metastatik lezyonların 167'si saptandı. TVKS ile karşılaştırıldığında ADC haritasında ölçülen ADC değerindeki artış vertebral metastazları saptamada daha duyarlı bir teknik olarak değerlendirildi. Malign tümörü olduğu bilinen kemik metastazı şüphesi olan 18 hastalık bir seride tüm vücut MRG' nin malign lezyonların %91'ini TVKS' nin ise %85'ini saptayabildiği bildirilmektedir (3). TVKS' de vertebral metastazların saptanması lezyonun boyutuna ve yerleşim yerine bağlıdır. 2 cm' den küçük intramedüller yerleşimli lezyonların saptanması, subkortikal-transkortikal yerleşimli, kortikal tutulumu olan lezyonların saptanmasından daha zordur (3). Bu da DA-MRG' in bir üstünlüğünü daha göstermektedir. Metastatik hastalığın patogenezi incelendiğinde; erken dönemde hastalık kemik iliğinde sınırlı ise kemik sintigrafisi normal olabilir. Osteoblastik metastazlara bağlı olarak kemikte tutulum sıcak benek (hot spot) şeklinde olmaktadır. Genellikle değişik sayı, şekil ve intensitede multipl lezyonlar şeklindedir (119). Bu görünüm TVKS' de metastazlarda görülen tipik şekildir (119). Çalışmamızda tüm vücut kemik sintigrafisinde 21 olguda 167 vertebrada metastaz saptanmış olup, bunların 164 tanesi tipik osteoblastik özellikteydi. Çalışmamızda osteoblastik metastazları saptamada DA-MRG' de

difüzyon kısıtlamasının izlenmesinin duyarlılığı %81, özgüllüğü %96,7 olarak saptandı. Bölgesel değerlendirmede servikal vertebralarda duyarlılığı %85,3, özgüllüğü %97,9, torakal vertebralarda duyarlılığı %76,4, özgüllüğü %97,4, lomber vertebralarda duyarlılığı %84,9, özgüllüğü %93, sakral vertebralarda duyarlılığı %88,8, özgüllüğü %93,5 olarak saptandı. Osteoplastik metastazların saptanmasında DA-MRG' nin özgüllüğünün yüksek olduğunu saptadık. Osteolitik metastaz izlenen bir olguda primer tümör endometriyum karsinomuydu. TVKS' de atipik metastaz görünüşleri tek lezyon, soğuk lezyon, superscan, flare patern, simetrik patern ve equilibrium (denge) paterni şeklindedir (119). Çalışmamızda sintigrafide 4 olguda tek lezyon izlenmiş olup, 3'ünde metastaz saptandı. Bu olguların tamamında DA-MRG' de difüzyon kısıtlanması ve ADC haritada ölçülen ADC değerlerinde artış saptandı. Metastaz saptanmayan diğer tek lezyonda ise ADC değeri normal sınırlarda izlenmiş olup, DA-MRG' de belirgin difüzyon kısıtlılığı izlenmedi. Tek metastatik vertebra lezyonu olan üç olgunun iki tanesi prostat adenokarsinomu diğeri ise iyi diferansiye pankreatik duktal adenokarsinomdu. Soğuk lezyonlar agresif tümörlerde izlenmektedir. Multipl miyelom ve renal hücreli tümörlerde sık görülmektedir (3). Çalışmamızda endometriyum karsinomlu olguda 3 adet soğuk lezyon saptandı. Bu lezyonların sadece bir tanesinde DA-MRG' de difüzyon kısıtlılığı izlenmiş olup, diğer lezyonlarda belirgin difüzyon kısıtlılığı izlenmedi. Ancak osteolitik lezyonların tamamında ADC değerlerinde artış saptandı. Bu çalışmada soğuk lezyon ve tek lezyon dışındaki atipik sintigrafik bulgu izlenmedi.

Vertebral metastazların oluşumunda en önemli yol venöz yayılımdır. Bu yayılımın Batson ven pleksusu ile olduğu kabul görmektedir (33). Bu venöz sistemin özellikleri; topladığı kanın tamamını tekrar kalbe gönderemeyecek kadar geniş olması, yukarıda kranial dural sinüslerde başlayıp aşağıda kaudal vertebral bölgedeki ven ağına kadar devam etmesi, volüm kapasitesi dönüş yolundan daha fazla olmasıdır. Metastatik yayılım açısından kapakçık içermemeleri, pleksiform bir ağ meydana getirmeleri, kolumna vertebralis boyunca uzanmaları ve hacim yönünden vertebral venlerin kapasitesinin, drenaj kapasitesinden daha büyük olması önemli özellikleridir (32). Maymunlarda ve laboratuvar hayvanlarında yapılan deneylerde, vena kava içindeki radyopak maddenin, öksürük veya karın-içi basıncını arttıran deney koşullarında, vertebral ven sistemi içine girdiği, interkostal

venlerden torakal vertebra ven ağına geçiş olduğu gösterilmiştir. İnsanda kadavra üzerinde dorsum penisten vene yapılan enjeksiyonlarla venöz kanın vertebral ven pleksusuna ulaştığı gösterilmiş ve prostat kanserlerinin vertebra korpusu metastazlarının bu yolla meydana geldiği açıklanmak istenmiştir (32, 120, 121). Sol ve sağ paravertebral venlerin simetrik olmadığı, sol paravertebral venin, vertebral ven sistemiyle çok yakın anastomozları olduğu gösterilmiş, bu nedenle sol adrenal gland neoplazmalarının, sağa göre daha çok beyin metastazı yapmalarında bir yol olduğu spekulasyonu yapılmıştır (32). Hayvan deneylerinde de sistemik venöz dolaşımdan ve inferior vena kavadan malign neoplastik hücrelerin vertebral ven pleksusuna geçebildiği ratlarda ve tavşanlarda gösterilmiştir (33). Femoral ven içine verilen canlı tümör hücreleri normalde akciğerde yerleşip tümör meydana getirirken, vakaların %5,5'inde de vertebra korpuslarında tümör geliştiği gösterilmiştir. Abdominal kompresyon yapılan deney hayvanlarında ise vakaların % 15'inde akciğer tümörleri meydana gelirken, %85'inde vertebra korpuslarında tümör olduğu grlmştir. Bu bulgular, karın içi basıncı arttığı zaman, sistemik venöz dolaşımından ve vena kavadan vertebral pleksusa metastatik tümör hücrelerinin geçebileceğinin ve korpuslarda implantasyon metastazı yapılabileceğinin kanıtıdır (33). Kemik metastazı oluşan vakalarda histolojik inceleme, ince cidarlı ve geniş lümenli vertebral venlerde tümör embolilerinin bulunduğunu göstermiş olup, arteriollerde emboli bulunamamıştır. Çalışmamızda T2 STIR ve TVKS saptanan metastazların özellikle prostat adenokarsinomlu olgularda metastazların venöz yolla olduğu dşnld.

SONUÇ

Kanser çağımızda önemli sağlık sorunlarından bir tanesidir. Tümörün ve lokal rekürrenslerin tedavisinde son yıllardaki gelişmeler sayesinde hastalar daha uzun yıllar yaşamakta ve bu nedenle de semptom oluşturan uzak metastazlar için daha sıklıkla tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Kemik en sık metastaz saptanan lokalizasyonlardan biri olup, omurga kemikler içinde en sık tutulan bölgedir. Bu durum göz önüne alındığında vertebra metastazlarının saptanması tedaviyi yönlendirecek önemli basamaklardan bir tanesidir.

Çalışmamızda, STIR MRG referans test olarak kabul edildiğinde, DA-MRG' de difüzyon kısıtlamasının izlenmesinin vertebra metastazlarının saptanmasında duyarlılığı %88, özgüllüğü %96,9, PPD %87,4, NPD %97,2 olarak bulundu. Osteoblastik vertebra metastazlarının saptanmasında TVKS referans test olarak kabul edildiğinde, DA-MRG' de difüzyon kısıtlamasının izlenmesinin duyarlılığı %81, özgüllüğü %96,7, PPD %84, NPD %96 olarak bulundu. Metastaz saptanan vertebraların ADC değerlerinde metastaz saptanmayan vertebralara göre artış saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TVKS ve niteliksel DA-MRG ile karşılaştırıldığında ADC haritasında ölçülen ADC değerindeki artış vertebra metastazlarının saptanmasında en duyarlı tanı yöntemi olarak değerlendirildi.

Difüzyon ağırlıklı MRG vertebra metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip, radyasyon içermeyen ve kontrast madde kullanımına gerek göstermeyen bir tetkik olması nedeniyle primeri bilinen olgularda vertebra metastazlarının tanısında tercih edilebilecek bir tanı yöntemidir.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, primeri bilinen olgularda difüzyon ağırlıklı MR görüntülemeye (DA MRG) difüzyon kısıtlamasının ve ADC değerindeki değişikliklerin STIR sekansı ile saptanan vertebra metastazlarının tanısına olan katkısını değerlendirmek ve osteoblastik vertebra metastazların tanısındaki değerini ortaya koymaktır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda, Ocak - Ekim 2008 tarihleri arasında başvurmuş vertebra metastazı ve/veya şüphesi olan ancak primer malign tanısı olan 40 hastaya öncelikle STIR MRG referans tetkik olarak çekildi sonra tüm vücut kemik sintigrafisi ve DA-MRG tetkikleri yapıldı. DA-MRG bulguları STIR MRG ve tüm vücut kemik sintigrafisi bulgularıyla karşılaştırıldı. DA-MRG' de difüzyon kısıtlamasının izlenmesinin vertebra metastazlarının saptanmasında duyarlılığı %88, özgüllüğü %96,9 olarak bulundu. Tüm vücut kemik sintigrafisi bulgularına göre DA-MRG' de difüzyon kısıtlaması izlenmesinin osteoblastik vertebra metastazlarının saptanmasında duyarlılığı %81, özgüllüğü %96,7 olarak bulundu. Metastaz saptanan vertebraların ADC değerlerinde metastaz saptanmayan vertebralara göre artış izlenmekte olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TVKS ve niteliksel DA-MRG ile karşılaştırıldığında ADC haritasında ölçülen ADC değerindeki artış vertebra metastazlarının saptanmasında en duyarlı tanı yöntemi olarak değerlendirildi.

Primeri bilinen ve vertebra metastazı ya da şüphesi olan olgularda DA-MRG vertebra metastazlarının saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip, radyasyon ve kontrast madde kullanımı göstermeyen bir tetkik olması nedeniyle MRG kontraendikasyonu bulunmayan olgularda vertebra metastazlarının tanısında tercih edilebilecek bir tanı yöntemidir.

SUMMARY

From January 1, 2008 to October 31, 2008, 40 patients (29 men and 11 women; age range 55 - 85 years; mean age $65,5 \pm 8,21$ years) with suspicion of vertebral metastasis were recruited to this study. All the patients were underwent STIR MRI, Diffusion weighted MRI (DW- MRI) and whole body bone scintigraphy examinations.

The purpose of this study was to evaluate by DW MRI the presence of vertebral metastasis in patients with known primary malignant disease. DW MRI findings including diffusion restriction and changes at ADC value were assessed and correlated with the results of bone scintigraphy and STIR MRI sequence which was used as a reference test to detect vertebral metastasis.

Diffusion restriction findings in DW-MRI showed a high sensitivity 88% and specificity 96,9%. Not only in determining vertebral metastasis but also when compared with whole body bone scintigraphy records (sensitivity 81% and specificity 85%). An increased in ADC values of metastatic vertebrae in comparison with the non metastatic vertebrae was found significant statistically.

Due to the high sensitivity and specificity of DW MRI in determining vertebral metastasis without the need to use contrast media and ionizing radiation, DW MRI could be a safe and preferential modality in screening patients with suspected vertebral metastasis.

Key words: Vertebra metastasis, diffusion weighted MR imaging

KAYNAKLAR

1. Doğan H. Metastatik omurga tümörleri histopatogenezi. Türk Omurga Cerrahisi Dergisi 2007; 18: 35-54.
2. Boland PJ, Lane JM, Sunderasan N. Metastatic disease of the spine. Clin Orthop Relat Res 1982; 169: 95-102.
3. Elgazzar AH. Neoplastic bone disease. In: Elgazzar AH, editor. Orthopedic Nuclear Medicine With a Foreword by Edward B. Silberstein Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2004: 143-182.
4. Rosai J. Bone and Joints, metastatic tumours. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Mosby, 2004: 2186-2188.
5. Berettoni BA, Carter JR. Mechanisms of cancer metastases to bone. J Bone Joint Surg Am 1986; 68: 308-12.
6. Bhalla SK. Metastatic disease of spine. Clin Orthop Relat Res 1970; 73: 52-60.
7. Johnston AD. Pathology of metastatic tumors in bone. Clin Ortop Relat Res 1970; 73: 8-32.
8. Kaya T. Kemik iliği. Editör: Kaya T. Kas iskelet-yumuşak doku radyolojisi. Bursa: Nobel ve Güneş Kitap Evi, 2008: 613-616.
9. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. Cancer 1997; 80: 1595-607.
10. Ryback LD, Rosental DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. Q J Nucl Med. 2001; 45: 53-64.

11. Berker C, Durdağ E, Tönge M. Metastatik spinal tümörler. Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Bülteni Temmuz 2007; 36: 9-16.
12. Coleman R. Incidence and distribution of bone metastases. In: Diel I J, Kaufmann M, Bastert G, editors. Metastatic Bone Disease, Berlin: Springer-Verlag Limited, 1994: 20-31.
13. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES. International Commission on Radiological Protection. Report of task group on reference man. Oxford: Pergamon Pres, 1975.
14. Volger JB 3rd, Murphy AW. Bone marrow imaging. Radiology 1988; 168: 679-93.
15. Mitchell DG, Rao VM, Dalinka M, Spritzer CE, Axel L, Gefter W, et al. Hematopoietic and fatty bone marrow distribution in normal and ischemic hip; new observations with 1.5 T MR imaging. Radiology 1986; 161: 199-202.
16. Hasimoto M. The distribution of active marrow in the bones of normal adult. Kyushu J Med Sci 1960; 11: 103-11.
17. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 1958 New York: Pergamon, 1959.
18. Snyder WS, Cook MJ, Nasset ES, Karhausen LR, Howells GP, Tipton IH Report of Task Group on Reference Man. Oxford: Pergamon, 1974; 79-98.
19. Kuntz A, Richins CA. Innervation of the bone marrow. J Comp Neurol 1945; 83: 213-22.
20. Ergene N. Kalsiyum metabolizmasının hormonal kontrolü ve kemik fizyolojisi. Editör: Doğan A. Ganong Tıbbi Fizyoloji. İstanbul; Barış Kitabevi 1996: 471-488.

21. Erslev AJ. Medullary and extramedullary blood formation. *Clin Orthop Relat Res* 1967; 52: 25-36.
22. Ascenzi A. Physiological relationship and pathological interferences between bone tissue and marrow. In: Bourne GH, editor. *The biochemistry and physiology of bone Vol 4*. New York: Academic, 1976: 403-444.
23. Trubowitz S, Davis S. The bone marrow matrix. In: Trubowitz S, Sidney M, and Davis S, editors. *The human bone marrow: anatomy, physiology, and pathophysiology*. Boca Raton, Fla: CRC, 1982: 43-75.
24. Emery JL, Follet GF. Regression of bone marrow haemopoiesis from terminal digits in the foetus and infant. *Br J Haematol* 1964; 10: 485-89.
25. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantative histological studies on age change in bone. *J Pathol Bacteriol* 1967; 94: 275-91.
26. Vogler JB, Murphy WA. Bone Marrow Imaging. *Radiology* 1988; 168: 679-93.
27. Vande Berg BC, Malqhem J, Lecouvet FE, Maldaque B. Magnetic Resonance Imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiology* 1998; 27: 471-83.
28. Ricci C, Cova M, Kang YS, Yang A, Rahmouni A, Scott WW, et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distributioun in the axial skeleton: MR Imaging Study. *Radiology* 1990; 177: 83-8.
29. Vanel D, Missenard G, Le Cesne A, Guinebretiere JM. Red marrow recolonization induced by growth factors mimicking an increase in tumor volume durino preoperative chemotherapy: MR study. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 529-31.

30. Elhan A. Omurga. Editör: Arıncı K. Anatomi. Ankara: Güneş Kitapevi, 1995: 74-81.
31. Yalnız E. Omurga anatomisi ve cerrahi yaklaşımlar. Editör: Akgün I. Campbell's Operative Orthopedics. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık 2007: 1569-1573.
32. Batson O V. The vertebral vein system. In: Weiss L, Gilbert H A, editors. Bone Metastasis, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 21-48.
33. Coman DR, De Long RP. The role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column; experiments with tumor-cell suspensions in rats and rabbits. Cancer, 1951; 4: 610-8.
34. Robbins SL. Temel Patoloji. Editör: Çevikbaş U, 7. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti. 2003: 170-194.
35. Kaya T. Kas iskelet sisteminin genel anatomi ve fizyolojisi. Editör: Kaya T. Kas iskelet-yumuşak doku radyolojisi. Bursa: Nobel ve Güneş Kitap Evi. 2008: 1-10.
36. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Magnetic resonance imaging of normal bone marrow. Eur Radiol 1998; 8: 1327-34.
37. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. Eur Radiol 2000; 10: 224-9.
38. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. Eur Radiol 2003; 13: 1699-1708.
39. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. J Chem Phys 1965; 42: 288-92.

40. Raya JG, Dietrich O, Raiser MF, Baur-Melnyk A. Methods and applications of diffusion imaging of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1207-20.
41. Ward R, Caruthers S, Yablon C, Blake M, Masi M, Eustace S. Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator-corrected diffusion gradients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 731-4.
42. Buyn WM, Shin SO, Chang Y, Lee SJ, Finsterbusch J, Frahm J. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 906-12
43. Flickinger FW, Sanal SM. Bone marrow MRI: techniques and accuracy for detecting breast cancer metastases. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 829-35.
44. Söderlund V. Radiological diagnosis of skeletal metastases. *Eur Radiol* 1996; 6: 587-95.
45. Layer G, Jarosch K. Magnetic resonance tomography of the bone marrow for the detection of metastases of solid tumors. *Radiologe* 1992; 32: 502-8.
46. Walker R, Kessar P, Blanchard R, Dimasi M, Harper K, DeCarvalho V, et al. Turbo-STIR magnetic resonance imaging as a whole body screening tool for metastases in patient with breast carcinoma: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 343-50.
47. Steinborn M, Tiling R, Heuck A, Brügel M, Stabler A, Reiser M. Diagnosis of bone marrow metastases with MRT. *Radiologe* 2000; 40: 826-34.
48. Steinborn M, Heuck A, Tiling R, Brügel M, Stabler A, Gauger L, et al. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 123-9.

49. Tamada T, Nagai K, Iizuka M, Imai S, Kajihara Y, Yamamoto S, et al. Comparison of whole-body MRI imaging and bone scintigraphy in detection of bone metastases from breast cancer. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2000; 60: 249-54.
50. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, von Imhoff E, Fellner FA. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer *Eur Radiol* 2004; 14: 99-105.
51. Gosfield E 3rd, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *J Nucl Med* 1993; 34: 2191-8.
52. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-7.
53. Mintorovitch J, Moseley ME, Chileuitt L, Shimizu H, Cohen Y, Weinstein PR. Comparison of diffusion and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Magn Reson Med* 1991; 18: 39-50.
54. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37: 231-41.
55. Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1491-9.
56. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999; 52: 1626-32.

57. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11: 932-4.
58. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M. Usefulness of diffusionweighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9: 53-60.
59. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14: 330-46.
60. Kim YJ, Chang KH, Song IC, Kim HD, Seong SO, Kim YH, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1487-90.
61. Baur A, Stähler A, Brüning R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998; 207: 349-56.
62. Baur A, Huber A, Ertl-Wagner B, Dürr R, Zysk S, Arbogast S, et al. Diagnostic value of increased diffusion weighting of a steady-state free precession sequence for differentiating acute benign osteoporotic fractures from pathologic vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22: 366-72.
63. Spuentrup E, Buecker A, Adam G, van Vaals JJ, Guenther RW. Diffusion-weighted MR imaging for differentiation of benign fracture edema and tumor infiltration of the vertebral body. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176: 351-8.
64. Castillo M, Arbelaez A, Smith JK, Fisher LL. Diffusion-weighted MR imaging offers no advantage over routine noncontrast MR imaging in the detection of vertebral metastases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 948-53.

65. Zhou XJ, Leeds NE, McKinnon GC, Kumar AJ. Characterization of benign and metastatic vertebral compression fractures with quantitative diffusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:165-70.
66. Chan JH, Peh WC, Tsui EY, Chau LF, Cheung KK, Chan KB, et al. Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol.* 2002; 75: 207-14.
67. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170: 397-402.
68. Yamashita Y, Namimoto T, Mitsuzaki K, Urata J, Tsuchigame T, Takahashi M, et al. Mucin-producing tumor of the pancreas: diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1998; 208: 605-9.
69. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1999; 210: 617-23.
70. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1999; 9: 832-7.
71. Fukuda Y, Ohashi I, Hanafusa K, Nakagawa T, Ohtani S, An-naka Y, et al. Anisotropic diffusion in kidney: apparent diffusion coefficient measurements for clinical use. *J Magn Reson Imaging.* 2000; 11: 156-60.

72. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. 2001; 220: 621-30.
73. Cleveland GG, Chang DC, Hazlewood CF, Rorschach HE. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J*. 1976; 16: 1043-53.
74. Blanco R, Ahvenjarvi L, Jauhiainen J, Oikarinen J, Siniluoto T, Tervonen O. Diffusion imaging in vivo in skeletal muscle tissue and correlation to the arteriosclerosis of the lower extremities. In: *Proceedings of the 7th Annual Meeting of ISMRM, Philadelphia, PA, USA, 1999*.
75. Ahvenjarvi L, Jauhiainen J, Oikarinen J. Exercise induced signal intensity and ADC changes in skeletal muscle. In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver, CO, USA, 2000*.
76. Knauss R, Schiller J, Fleischer G, Kärger J, Arnold K. Self-diffusion of water in cartilage and cartilage components as studied by pulsed field gradient NMR. *Magn Reson Med*. 1999; 41: 285-92.
77. Baur A, Huber A, Arbogast S, Dürr HR, Zysk S, Wendtner C, et al. Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutical soft-tissue changes in humans. *Eur Radiol*. 2001; 11: 828-33.
78. Baur A, Stäbler A, Wendtner CM, Arbogast S, Rahman SA, Santl M, et al. MR-imaging changes of musculoskeletal soft-tissue sarcomas associated with neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2003; 19: 391-401.

79. Karczmar GS, River JN, Goldman Z, Li J, Weisenberg E, Lewis MZ, et al. Magnetic resonance imaging of rodent tumors using radiofrequency gradient echoes. *Magn Reson Imaging*. 1994;12: 881-93.
80. Maier CF, Paran Y, Bendel P, Rutt BK, Degani H. Quantitative diffusion imaging in implanted human breast tumors. *Magn Reson Med*. 1997; 37: 576-81.
81. Dietrich O, Raya JG, Sommer J, Deimling M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. A comparative evaluation of a RARE-based single-shot pulse sequence for diffusion-weighted MRI of musculoskeletal soft-tissue tumors. *Eur Radiol*. 2005; 15: 772-83.
82. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology*. 1998; 207: 349-56.
83. Baur A, Stabler A, Bruning R. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207: 349-356.
84. Baur A. Differentiation of benign and malignant compression fractures. In: *Proceedings of the 37th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology (ASNR), San Diego, CA, USA, 1999.*
85. Bammer R, Fazekas F, Augustin M, Simbrunner J, Strasser-Fuchs S, Seifert T, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21: 587-91.
86. Nakagawa K, Sakuma H, Ishikawa Y. Vertebral compression fractures: differentiation between benign and malignant lesions with diffusion-weighted

single-shot echo planar MR imaging. In: Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver, CO, USA, 2000.

87. Baur A, Huber A, Ertl-Wagner B, Dürr R, Zysk S, Arbogast S, et al. Diagnostic value of increased diffusion weighting of a steady-state free precession sequence for differentiating acute benign osteoporotic fractures from pathologic vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 366-72.
88. Spuentrup E, Buecker A, Adam G, van Vaals JJ, Guenther RW. Diffusion-weighted MR imaging for differentiation of benign fracture edema and tumor infiltration of the vertebral body. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176: 351-8.
89. Baur A, Huber A, Dürr HR, Nikolaou K, Stäbler A, Deimling M, et al. Differentiation of benign osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures with a diffusion-weighted, steady-state free precession sequence. *Rofo.* 2002; 174: 70-5.
90. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology.* 1998; 207: 349-56.
91. Yeung DK, Wong SY, Griffith JF, Lau EM. Bone marrow diffusion in osteoporosis: evaluation with quantitative MR diffusion imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2004; 19: 222-8.
92. Le Bihan DJ. Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the "holy grail" of tissue characterization. *Radiology.* 1998; 207: 305-7.
93. Matoba M, Tonami H, Yokota H, Kuginuki Y, Yamamoto K. Role of diffusion-weighted MRI and P31-MRS in differentiating between malignant and benign

vertebral compression fractures. In: Book of Abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine. Sydney, Australia, 1999: 1038.

94. Abanoz R, Hakyemez B, Parlak M. Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compression: Differential diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures. *Tani Girisim Radyol.* 2003; 9:176-83.
95. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988; 168: 497-505.
96. Ratanatharathorn V, Powers WE. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management. *Cancer Treat Rev.* 1991; 18: 55-71.
97. Ordidge RJ, Helpert JA, Qing ZX, Knight RA, Nagesh V. Correction of motional artifacts in diffusion-weighted MR images using navigator echoes. *Magn Reson Imaging.* 1994; 12: 455-60.
98. Dunhill MS. Counting techniques in morbid anatomy. *Proc R Soc Med.* 1972; 65: 537-9.
99. Schellinger D, Lin CS, Fertikh D, Lee JS, Lauerman WC, Henderson F, et al. Normal lumbar vertebrae: anatomic, age, and sex variance in subjects at proton MR spectroscopy--initial experience. *Radiology.* 2000; 215: 910-6.
100. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, Haraguchi K, Ito S, Akashi T, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 13: 757-60.
101. Maeda M, Sakuma H, Maier SE, Takeda K. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures

- by line scan diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 181: 1203-9.
102. Anderson AW, Gore JC. Analysis and correction of motion artifacts in diffusion weighted imaging. *Magn Reson Med.* 1994; 32: 379-87.
103. Norris DG. Implications of bulk motion for diffusion-weighted imaging experiments: effects, mechanisms, and solutions. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 13: 486-95.
104. Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Improved reduction of motion artifacts in diffusion imaging using navigator echoes and velocity compensation. *J Magn Reson.* 2000; 142: 358-63.
105. Dietrich O, Heiland S, Benner T, Sartor K. Reducing motion artefacts in diffusion-weighted MRI of the brain: efficacy of navigator echo correction and pulse triggering. *Neuroradiology.* 2000; 42: 85-91.
106. Baur A, Huber A, Ertl-Wagner B, Dürr R, Zysk S, Arbogast S, et al. Diagnostic value of increased diffusion weighting of a steady-state free precession sequence for differentiating acute benign osteoporotic fractures from pathologic vertebral compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 41-2.
107. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q.* 1991; 7: 1-30.
108. Kerttula LI, Jauhiainen JP, Tervonen O, Suramo IJ, Koivula A, Oikarinen JT. Apparent diffusion coefficient in thoracolumbar intervertebral discs of healthy young volunteers. *J Magn Reson Imaging.* 2000; 12: 255-60.
109. Tanner SF, Ramenghi LA, Ridgway JP, Berry E, Saysell MA, Martinez D, et al. Quantitative comparison of intrabrain diffusion in adults and preterm and term neonates and infants. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 174: 1643-9.

110. Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. Detection and clinical importance of micrometastatic disease. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:1113-24.
111. De Bruyn PP. Structural substrates of bone marrow function. *Semin Hematol.* 1981; 18: 179-93.
112. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27: 165-76.
113. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, Torta M, Tampellini M, Tucci M, et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases. *Clin Chem.* 1999; 45: 1240-7.
114. Rabbani SA, Gladu J, Harakidas P, Jamison B, Goltzman D. Over-production of parathyroid hormone-related peptide results in increased osteolytic skeletal metastasis by prostate cancer cells in vivo. *Int J Cancer.* 1999; 80: 257-64.
115. Zhang Y, Fujita N, Oh-hara T, Morinaga Y, Nakagawa T, Yamada M, et al. Production of interleukin-11 in bone-derived endothelial cells and its role in the formation of osteolytic bone metastasis. *Oncogene.* 1998; 16: 693-703.
116. Garrett IR. Bone destruction in cancer. *Semin Oncol.* 1993; 20: 4-9.
117. Clarke NW, McClure J, George NJ. Osteoblast function and osteomalacia in metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 1993; 24: 286-90.
118. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol.* 2004; 2: 205-13.
119. Van der Wall H, Palmer A, Thomas M, Chu J. Bone and leukocyte scintigraphy of a complicated case of ruptured mycotic aneurysm of the aorta. A case history. *Angiology.* 1994; 45: 315-9.

120. Gullino P M, Liotta L A. Cell shedding by tumors. In: Weiss L, Gilbert H A, editors. Bone Metastasis, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 11-20.

121. Onuigbo W I B. Historical concepts of cancer metastases with special reference to bone. In: Weiss L, Gilbert H A, editors. Bone Metastases, Massachusetts: Boston Hall, 1981: 1-10.