



## Kanser Tanısı Almış Hastalarda Kemik Metastazlarının Belirlenmesinde Kemik Sintigrafisi ile Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz ve Total Alkalen Fosfataz Düzeylerinin Karşılaştırılması

Serdar Altındağ<sup>1</sup>, Ayten Gezici<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD, Diyarbakır, Türkiye

Geliş: 22.06.2020; Revizyon: 08.05.2021; Kabul Tarihi: 12.05.2021

### Öz

**Giriş:** Hayatı tehdit eden bir sağlık sorunu olan kanserlerin takibinde metastazların erken tespiti önemlidir. Kanserlerin kemik metastazlarının belirlenmesinde kemik sintigrafisi önemli bilgiler veren ve öncelikle tercih edilen bir yöntemdir. Bu çalışmamızda kemik sintigrafisiyle iskelet sisteminde metastaz saptanan hastalarda, kemik spesifik alkalen fosfataz (bALP) ve total alkalen fosfataz (tALP) değerlerinin kemik sintigrafisi bulguları ile uyumunu göstermeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Patolojik olarak kanser tanısı almış 92 hastaya rutin Tc-99m HDP ile kemik sintigrafisi çekildi. Hastaların bALP ve tALP değerleri çalışıldı. Sayısal verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı.

**Bulgular:** Doksan iki hastanın 54'ünde kemik sintigrafisinde kemik metastazı tespit ettik, 92 hastanın 38'inde ise metastaz tespit etmedik. Sintigrafik olarak kemik metastazı saptadığımız hasta grubu ile kemik metastazı saptamadığımız hasta grubu arasında bALP ve tALP değerleri açısından anlamlı fark bulduk ( $p<0.001$ ). Ancak kemik metastazı saptanan 54 hastanın 25'inde bALP ve 54 hastanın 23'ünde de tALP değerleri normal sınırlarda saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda kanserli hastalarda kemik metastazlarının tespitinde tALP ve bALP değerlerinin özgüllüğünü yüksek olarak saptadık (%89.4 ve %92.1). Ancak kemik metastazlarının saptanmasında bALP'in kemik sintigrafisinin yerini tek başına alması beklenemez. Kemik sintigrafisi normal olan hastalarda bir sonraki görüntüleme zamanının tayininde kullanılabilir, ani yükselen kan değerleri sintigrafik çalışmanın erken programlanmasını sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kemik sintigrafisi, kemik metabolizması, kemik metastazı, kemik alkalen fosfataz, kanser

DOI: 10.5798/dicletip.944390

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Serdar Altındağ, Fırat mah. Nazım Hikmet cad. Mahabad Sitesi Fblok no:37 Posta kodu: 21120 Kayapınar, Diyarbakır, Türkiye e-mail: saltindag@gelisim.edu.tr

## The comparison of bone scintigraphy to bone-specific alkaline phosphatase and total alkaline phosphatase levels determination of bone metastasis in patients with cancer

### Abstract

**Objective:** At the follow-up of a cancer which is a health problem with life-threatening, early detection of metastases is important. Bone scintigraphy in detecting bone metastases of cancers is providing important information and preferred method. In this study, in the patients with cancer we detected bone metastases with bone scintigraphy; we aimed to show the accordance of the bone specific alkaline phosphatase (bALP) and total alkaline phosphatase (tALP) values with bone scintigraphy findings.

**Methods:** Pathologically diagnosed 92 patients with cancer were taken routine bone scintigraphy with Tc-99m HDP. Patients were studied values of bALP and tALP. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 package program was used for statistical analysis of numerical data.

**Findings:** We have detected bone metastases 54 of ninety-two patients in bone scintigraphy, we did not detect metastases in 38 of 92 patients. We have found significant difference in values of bALP and tALP between the group of patients detected bone metastasis and group of patients not detected bone metastases ( $p < 0.001$ ). However, in 25 of 54 patients detected bone metastases bALP and in 23 of 54 patients tALP values were within normal limits.

**Results:** In our study, in determining of bone metastasis we found the specificity of total and bone specific ALP values were high in the patients with cancer (%89.4 and %92.1). However, in the detection of bone metastases bALP alone can not be expected to replace with bone scintigraphy. Bone scintigraphy in patients with normal findings is available viewing time for the next determination the sudden rise of blood values can provide an early programming of scintigraphic study.

**Keywords:** Bone scintigraphy, bone metabolism, bone metastasis, bone specific alkaline phosphatase, cancer.

### GİRİŞ

Günümüzde kanser vakalarının ve kanserden ölüm oranlarının artmış olması nedeniyle erken tanı, tedavi ve takip hastanın prognozu açısından önem kazanmaktadır. Bunun yanı sıra tanısı konmuş ve takipli hastalarda rekürrensi ve/veya metastazlarının erkenden tespiti de önem taşımaktadır.

Kanserli hücreler çeşitli yollarla çevre dokulara, yakın-uzak organlara metastaz yapabilmekte ve iskelet metastaz yapması ayrı bir önem kazanmaktadır. Tümörlerin metastazlarını ve yaygınlığını saptamada çeşitli laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Metastatik kemik tümörleri, en sık görülen malign kemik lezyonlarıdır. Meme, prostat ve akciğer kanserleri gibi çok görülen malignensilerde tanı ya da takipler sırasında kemik metastazlarına sıkça rastlanmaktadır<sup>1</sup>. Kemik sintigrafisi kemik metastazların saptanmasında major rol oynamaktadır. Kemik sintigrafisinin birçok endikasyonu olup

bunların içerisinde kemik metastazı tanı ve takibi ilk sırayı almaktadır. Tc-99m ile işaretlenmiş fosfatlı bileşikler ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi metastatik kemik tutulumlarını saptamada çok sensitif bir metot olarak bilinen ve kemik metastazı yönünden yüksek insidansı olan kanserlerde (meme, prostat ve akciğer kanserleri) rutin olarak kullanılan bir yöntemdir<sup>1-4</sup>. Kemik sintigrafisinin metastatik kemik lezyonlarının tespitinde duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, enfeksiyon, travma, artropati ve benign neoplazmlarda izlenen yüksek radyofarmasötik tutulumu nedeniyle özgüllüğü düşüktür<sup>5</sup>. Ayrıca dozimetri ve maliyet-etkinlik asemptomatik hastaların takibinde, tekrarlanan kemik sintigrafilerinin kullanımını kısıtlayabilir<sup>6,7</sup>.

Konvansiyonel radyolojinin sensitivitesi düşük olup genellikle kemik sintigrafisi ile kombine olarak kullanılmaktadır<sup>8</sup>. Laboratuvar testleri ise noninvazif, ucuz, kolay yapılabilir olup hasta tarafından rahat tolere edilirler.

Çeşitli kemik hastalıklarında kemik metabolizmasındaki biyokimyasal parametreleri, kemik remodeling faaliyetlerinden doğrudan etkilenen kemik hücreleri ile dolaylı olarak etkilenen kemik matriksinden salınan metabolitler kemik metastazlarını değerlendirme araçları olarak önerilmektedir<sup>9</sup>.

Alkalen fosfataz (ALP) birçok doku tarafından sentezlenmektedir. Karaciğer (IALP) ve kemik (bALP) orijinal alkalen fosfataz; serum alkalen fosfataz düzeyinin büyük kısmını oluştururlar. bALP izoenzimi kemik dokusundaki osteoblastik aktiviteyi yansıtır ve serumda tayini kolaydır. Kemik metastazlarında artan osteoblastik aktivite sonucu serum total ALP (tALP) ve bALP izoenziminde artış beklenmektedir.

Kemik sintigrafisi ve serum alkalen fosfataz kombinasyonu, malignitelerde kemik metastazını teşhis etmek için kullanılabilir<sup>10,11</sup>.

Çalışmamızda kemik sintigrafisinde kemik metastazı saptanan kanserli hastalarda; kemik spesifik ALP ve total ALP değerlerinin kemiğe metastazlarının belirlenmesindeki önemini ve sintigrafik bulgular ile uyumunu araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 18.03.2011/46 tarih ve sayı ile etik kurul onayı alındı. Nükleer Tıp bölümümüze yönlendirilen patolojik olarak kesin tanısı konulan yeni tanılı veya takipli 43'ü erkek 49'u kadın toplam 92 kanser olgusu dahil edildi. 92 kanser olgusu kemik sintigrafisi bulgularına göre metastatik ve non-metastatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. 92 kanser olgusu içerisinde hasta sayıları dikkate alınarak patolojik tanılarına göre Meme kanseri, Akciğer kanseri ve Prostat kanseri tanılı hastalar kendi içinde kemik sintigrafisi bulgularına göre non-metastatik ve metastatik iki alt grup olmak üzere altı gruba ayrıldı.

Hastalara kemik metastazı taraması için rutin kemik sintigrafisi uygulandı. Kemik spesifik ALP ölçümü için hastalardan 3 ml kan alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarımıza çekilen kemik sintigrafisi ve kemik spesifik ALP laboratuvar tetkikleri için hastalardan bireysel onamaları alındı.

Çalışmaya dahil edilen 92 hastaya rutin protokole uyarak Tc99m-HDP ile kemik sintigrafisi uyguladık. Sintigrafik görüntülemeler için Nükleer Tıp Anabilim Dalımızda bulunan tek dedektörlü (General Electric, Millenium Square, USA) gama kamera ile düşük enerjili genel amaçlı (LEGP) kolimatör kullandık. Hastalara 18-20 mCi (erişkin doz) Tc99m-HDP intravenöz yolla enjekte edilken 3 saat sonra anterior-posterior pozisyonda 5.3 cm/dk hızda ilerleyecek şekilde tüm vücut ve lezyon bölgelerinden statik imajları aldık. Gerekli gördüğümüz durumlarda hastalarımızdan ek görüntüler aldık. Sintigrafiler tez/proje yöneticisi nükleer tıp uzmanı tarafından farklı zamanlarda iki kez değerlendirildi.

Sintigrafik sonuçlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı:

**Tablo I:** Metastatik ve non-metastatik gruplarda kanserlerin dağılımı

Kanser Tipi	Grup 1 (non-metastatik grup)	Grup II (metastatik grup)
Meme Ca	18	20
Akciğer Ca	8	14
Prostat Ca	5	12
Mide Ca	1	2
Tiroid Ca	1	0
Kolon Ca	1	1
Lenfoma	0	3
Nazofarenks Ca	1	0
Deri Tm	1	1
Larenx Ca	1	0
Mesane Ca	1	1

Hastalardan EDTA'lı tüplere 3 ml kan aldık. Serum kemik spesifik alkalen fosfataz düzeyi tayini için Ostease IRMA kiti (Immunotech Company, Çek Cumhuriyeti) kullanılarak, Dicle Üniveristesi Nükleer Tıp Dalımızda bulunan RIA Laboratuvarında radyoimmunoassay tekniği ile ölçümler yaptık. Total ALP ölçümü hastaların son 1 hafta içinde Abbott Clinical Chemistry kiti kullanılarak yapılan testlerin sonuçları not ettik. Referans aralıkları kit kataloglarına göre tALP için 50-140 U/L, bALP için 3.7-20.9 U/L olarak kabul ettik.

Çalışmada elde edilen sayısal verilerin istatistiksel analizleri için Windows XP tabanında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Non-metastatik grupta yaş ortalaması  $56.13 \pm 15.7$  (min-max 30-79) yıl ve metastatik grupta yaş ortalaması  $54 \pm 16.2$  (min-max 14-85) yıl idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık ( $p=0.51$ ). Non-metastatik grupta bulunan 38 hastanın 15'i (%39,5) erkek, 23'ü (%60,5) kadınlardan oluşmaktadır, metastatik grupta bulunan 54 hastanın 28'i (%51,8) erkek, 26'si (%48,2) kadınlardan oluşmaktadır.

Non-metastatik grupta tALP değeri ortalaması  $101.1 \pm 107.3$  U/L, bALP değeri ortalaması  $14 \pm 13$  U/L ve metastatik grupta tALP değeri ortalaması  $263.6 \pm 260.6$  U/L, bALP değeri ortalaması  $41 \pm 41.2$  U/L idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ( $p < 0.001$ ).

Tüm olguların bulunduğu grupta kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında tALP değerinin spesifitesi %89,4, sensitivitesi %53,7 ve pozitif belirleyici

değeri %85,3; bALP değerinin spesifitesi %92,1, sensitivitesi %57,4 ve pozitif belirleyici değeri %91,2 olarak hesapladık.

Meme kanserli hastaların bulunduğu grupta kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında tALP değerinin spesifitesi %94,4, sensitivitesi %40 ve pozitif belirleyici değeri %85,7; bALP değerinin spesifitesi %100, sensitivitesi %40 ve pozitif belirleyici değeri %100 olarak hesapladık.

Akciğer kanserli hastaların bulunduğu grupta kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında tALP değerinin spesifitesi %87,5, sensitivitesi %42,8 ve pozitif belirleyici değeri %85,7; bALP değerinin spesifitesi %100, sensitivitesi %57,1 ve pozitif belirleyici değeri %100 olarak hesapladık.

Prostat kanserli hastaların bulunduğu grupta kemik sintigrafisine göre kemik metastazı saptanmasında tALP değerinin spesifitesi %80, sensitivitesi %91,6 ve pozitif belirleyici değeri %91,6; bALP değerinin spesifitesi %60, sensitivitesi %91,6 ve pozitif belirleyici değeri %84,6 olarak hesapladık.

Tüm olgularda ve alt grublardaki non-metastatik grup (Grup I) ile metastatik grup (Grup II)'ta tALP ve bALP değerleri arasında anlamlı fark bulduk ( $p < 0.001$ ).

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Kemik metastazları ileri evre kanser hastalarının %30-90'ında meydana gelir. Kemiğe en sık metastaz yapan kanserler sırasıyla; meme, akciğer, prostat kanserleri ve multipl myelomdur<sup>12</sup>. Kemik metastazlarının belirlenmesinde nükleer tıp yöntemleri, radyolojik yöntemler ve laboratuvar metotları kullanılır. Kemik sintigrafisi kemik metastazlarının taramasında hala gold standart olarak kullanılmasına rağmen akciğer kanserlerindeki gibi yalancı negatif görünüm ve kemiğin benign patolojilerden kırık ve

artritlerde olduğu gibi yalancı pozitif görünüm vermektedir. Bu nedenlerle kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisini daha duyarlı ve özgüllüğünü artırmak için araştırmacılar tarafından kemik metabolizmasını yansıtan metodların arayışları sürmektedir.

Kemik metastazlarında artan osteoblastik aktivite beraberinde kemik spesifik ALP artışını da getirir<sup>13,14</sup>. Kemik spesifik ALP kantitatif ölçümünün kemik metastazlarının ortaya konması, takip ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanımına dair çalışmalar mevcuttur<sup>15-19</sup>.

Birçok çalışmada kanser hastalarında kemik metastazlı hastalar ile kemik metastazı bulunmayan hastalar arasında total ALP ve kemik spesifik ALP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>20</sup>. Bizde çalışmamızda metastaz saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında total ALP ve kemik spesifik ALP değerlerinde anlamlı fark bulduk ( $p<0.001$ ).

Prostat kanserli 32 hastada Chen ve grubu, bALP düzeyinin kemik metastazlarında tALP'a göre daha yüksek spesifikiteye ve pozitif belirleyici değere sahip olduğunu rapor etmişlerdir<sup>13</sup>. Ancak biz çalışmamızda prostat kanserli hastalarda total ALP ve kemik spesifik ALP arasında spesifikite ve pozitif belirleyici değer arasında anlamlı fark bulamadık ( $p>0.05$ ).

Zannito ve arkadaşları kemik, karaciğer ve lenf nodu metastazı olan 64 kanser olgusunun hepsinde total ALP'nin artarken, kemik izoenziminin sadece kemik metastazı olan hastalarda artmış olduğunu göstererek alkalen fosfataz kemik izoenziminin total enzimatik aktiviteden daha spesifik olduğunu rapor etmişlerdir<sup>14</sup>. Bizim çalışmamızda ise total ALP normal olup kemik metastazı saptanan 6 hastada kemik spesifik ALP yüksek bulunmuştur. Ayrıca total ALP değeri yüksek

olup kemik metastazı saptanmayan 2 hastada kemik spesifik ALP değeri normal sınırlardaydı.

Ramaswamy ve arkadaşları 62 meme kanserli ve 30 prostat kanserli hastayı kapsayan çalışmada total ve kemik spesifik ALP değerlerinin kemik metastazlı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır<sup>15</sup>. Biz de çalışmamızda aynı sonuca vardık.

Öremek ve arkadaşları 64 kişilik çalışma grubunda kemik ALP, total ALP ve kemik sintigrafisini karşılaştırmış ve kemik izoenzim ALP'nin kemik sintigrafisi ile kombine olarak erken dönemde metastazların saptanmasında yararlı olduğunu bildirmişlerdir<sup>16</sup>.

Ortapamuk ve arkadaşları yeni kanser tanısı almış 40 hastada kemik sintigrafisi ile ALP değerlerini karşılaştırdıkları çalışmada kemik metastazı saptanan tüm olgularda total ve kemik spesifik ALP değerini yüksek bulmuşlardır<sup>17</sup>. Ancak bizim çalışmamızda kemik metastazı saptanan 25 hastada total ALP 23 hastada ise kemik spesifik ALP değeri normal ve düşük olarak bulduk.

Wada ve grubu 156 meme kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada kemik metastazı saptanan hastalarda total ALP değerlerinde anlamlı fark bulamamışlar<sup>18</sup>. Biz ise çalışmamızda meme kanserli hastalarda kemik metastazı saptanmasında total ALP değerlerinde anlamlı fark bulduk ( $p<0.001$ ).

Erturan ve arkadaşları küçük hücreli dışı akciğer kanserli 125 hasta ile yapılan çalışmada artmış ALP değeri, kemik ağrısı ve hiperkalsemi gibi kemik metastazına özgü klinik faktörlerin yokluğunda bile kemik sintigrafisi yapılmasını önermişler<sup>19</sup>. Bizim çalışmamızda kemik metastazı izlenen 14 akciğer hastasından 8'inde total ALP ve 6'sında ise kemik spesifik ALP'ı normal sınırlarda saptadık.

Sonuç olarak; biz çalışmamızda kanserli hastalarda kemik metastazlarının tespitinde total ALP ve kemik spesifik ALP değerlerinin özgüllüğünü yüksek olarak saptadık. Ancak

kemik metastazlarının saptanmasında duyarlı bir metot olarak karşımıza çıkan kemik spesifik alkalin fosfatın kemik sintigrafisinin yerini alması beklenemez. Kemik sintigrafisi normal olan hastalarda bir daha ki görüntüleme zamanının tayininde yönlendirici bir parametre olarak kullanılabilir, ani yükselen kan değerleri sintigrafik çalışmanın öncelikli programlanmasını sağlayabilir olduğunu vurgulayabiliriz.

**Etik Kurul Kararı:** Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 18.03.2011/46 tarih ve sayı ile etik kurul onayı alındı.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Aydoğan F, Kalender E, Rifaioglu M, et al. Kemik metastazlarının iskelet sistemindeki bölgesel dağılımı. Dicle Tıp Dergisi. 2014; 41: 86-9.
2. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. Semin Nucl Med. 2005; 35: 84-99.
3. Yeh SD, Imbriaco M, Larson SM, et al. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. Nucl Med Biol. 1996; 23: 693-7.
4. Gendreau V, Montravers F, Philippe C, Talbot JN. Reevaluation of the usefulness of systematic bone scanning in initial staging and follow-up of small cell lung carcinoma, taking into account the serum levels of neuron-specific enolase. Int J Biol Markers. 1997; 12: 148-53.
5. Peterson JJ, Kransdorf MJ, O'Connor MI. Diagnosis of occult bone metastases: positron emission

tomography. Clin Orthop Relat Res. 2003; 415: 120-8.

6. Loprinzi CL. It is now the age to define the appropriate follow-up of primary breast cancer patients. J Clin Oncol. 1994; 12: 881-3.

7. Rosselli TM, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. JAMA 1994; 271: 1593-7.

8. Rankin S, Rubens RD, Fogelman I, et al. Bone metastases: diagnosis and treatment. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1991; 63-81.

9. Jung K, Lein M, Stephan C, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. Int J Cancer. 2004; 111: 783-91.

10. Aruga A, Koizumi M, Hotta R, Takahashi S, Ogata E. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. Br J Cancer. 1997; 76: 760-4.

11. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis of bone metastasis from lung cancer. Yonsei Med J. 2005; 46: 388-93.

12. Kural C, Solmaz I, Kaya S, et al. Yassı hücreli akciğer karsinomu'nun geniş kemik yıkımı yapan kafatası metastazı. Dicle Tıp Dergisi. 2011; 38: 500-2.

13. Chen SS, Chen KK, Lin AT, et al. The significance of serum alkaline phosphatase bone isoenzyme in prostatic carcinoma with bony metastasis. Br J Urol. 1997; 79: 217-20.

14. Zaninotto M, Secchiero S, Rubin L, et al. Serum bone alkaline phosphatase in the follow-up of skeletal metastases. Anticancer Res. 1995; 15: 2223-8.

15. Ramaswamy G, Vasanti RR, Krishnamoorthy I, et al. Serum levels of bone alkaline phosphatase in breast and prostate cancers with bone metastasis. Indian J of Clin Biochemistry. 2000; 15(2): 110-3.

16. Oremek GM, Kramer W, Seiffert UB, et al. Diagnostic value of skeletal AP and PSA with respect to skeletal scintigram in patients with prostatic disease. Anticancer Res. 1997; 17: 3035-6.

17. Ortapamuk H, Arslan A, Naldöken S, et al. The value of skeletal alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of bone metastases and comparison with bone scintigraphy. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2001; 21: 180-5.
18. Wada N, Fujisaki M, Ishii S, Ikeda T, Kitajima M. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast Cancer.* 2001; 8: 131-7.
19. Erturan S, Yaman M, Aydın G, et al. The role of Whole-body bone scanning and clinical factors in detecting bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005; 127: 449-54.
20. Aruga A, Koizumi M, Hotta R, Takahashi S, Ogata E. Usefulness of bone metabolic markers in the diagnosis and follow-up of bone metastasis from lung cancer. *British J of Cancer.* 1997; 76: 760-4.