

ZMĚNY OSTEOLASTICKÉ AKTIVITY NA ^{18}F -NaF-PET/CT U NEMOCNÝCH S LÉČENÝM KARCINOMEM PROSTATY

CHANGES OF THE OSTEOLASTIC ACTIVITY ON ^{18}F -NaF-PET/CT IN PATIENTS
WITH TREATED PROSTATIC CARCINOMA

původní práce

Eva Ferdová¹
Jiří Ferda¹
Jindřich Fínek²
Luboš Holubec jr.²
Boris Kreuzberg¹

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN, Plzeň

²Onkologické a radioterapeutické
oddělení LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 8. 2012.

Korespondenční adresa:

MUDr. Eva Ferdová
Klinika zobrazovacích metod LF UK
a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: ferdovae@fnplzen.cz

Práce podpořena Programem
rozvoje Univerzity Karlovy
(projekt číslo P36).

SOUHRN

Ferdová E, Ferda J, Fínek J, Holubec L jr.,
Kreuzberg B. Změny osteoblastické aktivi-
ty na ^{18}F -NaF-PET/CT u nemocných s léče-
ným karcinomem prostaty

Cíl. Posoudit význam vyhodnocení násled-
ků antiandrogenní terapie na osteoblastic-
kou aktivitu u nemocných s léčeným kar-
cinomem prostaty při vyšetření PET/CT
s aplikací ^{18}F -NaF.

Metoda. U 30 po sobě následujících
vyšetření ^{18}F -NaF-PET/CT byly sledová-
ny projevy změny osteoblastické aktivity
typu vysokoobratové osteopenie a dále pří-
tomnost zlomenin z insuficience. Všechna
vyšetření byla provedena po intravenózní
aplikaci ^{18}F -NaF v dávce 2 MBq/kg v době
rovnovážné distribuce radiofarmaka, CT
jako součást vyšetření bylo provedeno ní-
zkodávkově bez aplikace jódové kontrastní
látky se submilimetrovým izotropním roz-
lišením.

Výsledky. U tří nemocných byly pří-
tomny projevy vysokoobratové osteopenie,
u dvou nemocných šlo o změny ve skeletu
časné po nasazení antiandrogenní terapie,
u jednoho nemocného po nasazení nového
typu léčby. U tří mužů byly nalezeny fraktury
z insuficience, dvakrát v oblasti pánve, jed-
nou žeber. Celkem u osmi nemocných byla
zvýšená aktivita osteoblastů přítomna v zá-
těžových zónách skeletu a u čtyř nemocných
byla vystupňovaná aktivita v degenerativ-
ních změnách skeletu.

Závěr. Pomocí ^{18}F -NaF-PET/CT je možné
sledovat změny osteoblastické aktivity navo-
zené důsledky antiandrogenní terapie, navíc
lze odhalit závažné následky akcelerované

SUMMARY

Ferdová E, Ferda J, Fínek J, Holubec L jr.,
Kreuzberg B. Changes of the osteoblastic
activity on ^{18}F -NaF-PET/CT in patients
with treated prostatic carcinoma

Aim. To evaluate the possibilities in the as-
sessment of the consequences of antiandro-
gen therapy in men with treated prostatic
carcinoma during the evaluation of ^{18}F -NaF-
PET/CT.

Method. In 30 consecutive examina-
tions of ^{18}F -NaF-PET/CT in men with
treated prostatic carcinoma were assessed
the changes in the osteoblastic activity like
high-turnover osteopenia, and especially the
changes related to the insufficiency fractures.
All examinations were conducted after intra-
venous application of ^{18}F -NaF in the dose
of 2 MBq/kg during the steady-state period
of radiopharmaceutical distribution, all CT
scans were performed with low-dose proto-
col, without application of kosine kontrast
materiál and nd with submillimeter spatial re-
solution.

Results. In 3 patients, the signs of high-
turnover osteopenia were found, the all of
patients were on relative short-term anti-
androgen therapy. In 3 patients, the insuf-
ficiency fractures were found, twice in pel-
vic girdle, once rib fractures. In 8 men, the
increased osteoblastic activity was found
within weight bearing zones; the degenera-
tive changes with active bone turn over in 4
men respectively.

Conclusion. ^{18}F -NaFPET/CT is the im-
portant diagnostic tool which is able to de-
tect the changes of the osteoblastic activity
inn patients under antiandrogen therapy and

osteoporózy, jako jsou zejména pánevní zlomeniny z kostní insuficience.

Klíčová slova: antiandrogenní terapie, karcinom prostaty, fraktury z insuficience, ^{18}F -NaF-PET/CT.

also it is able to detect insufficiency pelvic fractures caused by accelerated osteoporosis.

Key words: antiandrogen therapy, prostatic carcinoma insufficiency fractures, ^{18}F -NaF-PET/CT.

ÚVOD

Nejvýznamnějším kostním postižením u nemocných s karcinomem prostaty (CAP) je sice rozsev metastáz ve skeletu, ale kromě sekundárního postižení kostí nádorovým procesem však během léčby CAP dochází k výraznému ovlivnění buněčné aktivity kostní tkáně následně po nasazení antiandrogenní terapie. Výrazné potlačení stimulace osteoblastů má za následek akcelerovaný rozvoj osteoporózy, který může vyústit ve vznik zlomenin z insuficience. Při hodnocení nálezů PET/CT s aplikací markeru osteoblastické aktivity ^{18}F -natrium fluoridu je správné posuzování změn osteoblastické aktivity nutné k odlišení změn souvisejících s metastatickou diseminací a změn souvisejících s terapií indukovanými změny kostní přestavby (1, 2). Cílem práce je zhodnocení výskytu nenádorového postižení skeletu indukovaného léčbou CAP u nemocných vyšetřovaných pomocí ^{18}F -NaF-PET/CT.

MATERIÁL A METODIKA

V souboru 30 po sobě následujících vyšetření ^{18}F -NaF-PET/CT u mužů (průměrný věk 70,2 let, rozpětí 53–79 let) se základní diagnózou adenokarcinomu prostaty byla provedena analýza výskytu zvýšené osteoblastické aktivity, která nesouvisela s metastatickým postižením skeletu. V souboru nemocných byla sledována i doba od stanovení diagnózy a doba nasazení antiandrogenní terapie.

Vyšetření byla prováděna pomocí přístroje Biograph 16 (Siemens HealthCare, Erlangen, Německo), CT součást vyšetření byla prováděna nízkodávkovým protokolem v rozsahu vyšetření od vertexu lebky po kolenní klouby, data byla rekonstruována v zobrazení HRCT šíře 1 mm s incremen-

tem 0,75 mm při použití algoritmu se zvýrazněním denzitních rozhraní (kernel B60). Jedna z rekonstrukcí CT obrazu byla provedena v poli 700 mm k výpočtu korekce atenuace na emisních PET záznamech. Akvizice dat pro PET byla provedena po době akumulace 30 minut a aplikaci ^{18}F -NaF v dávce 2 MBq/kg. Zobrazení probíhalo v 7 až 9 pozicích (postelích) po 15 cm s překryvem 3 cm, kdy akvizice dat z jedné pozice trvala 3 minuty.

Hodnocení bylo prováděno pomocí fúze CT obrazů HRCT skeletu a korigovaného obrazu PET, kdy byla hodnocena akumulace ^{18}F v kostních lézích fokálního charakteru s projevy osteosklerózy, akumulace zvýšené ^{18}F fokálního charakteru bez projevů osteosklerózy, projevy difúzně zvýšené akumulace ^{18}F v osovému skeletu, projevy akumulace ^{18}F v zátěžových oblastech osového skeletu a konečně zvýšená akumulace ^{18}F v oblastech, kde v CT obrazech lze odlišit projevy fraktury z insuficience.

Charakter nálezů v zobrazení v PET i CT byl porovnán s aplikovanou antiandrogenní terapií či terapií bifosfonáty, eventuálně radioterapií pánve.

VÝSLEDKY

V souboru byly u celkem 24 mužů nalezeny kostní metastázy s fokálním zvýšením akumulace ^{18}F , u šesti mužů nebyly nalezeny projevy skeletálního postižení metastázami. Dále jsme se v souboru u tří osob s projevy zvýšené difúzní akumulace ^{18}F v axiálním skeletu charakteru vysokobratové osteopenie, kdy dalšími kontrolami byl prokázán další vývoj k nízkobratové osteoporóze bez vývoje kostních metastáz u dvou

Tab. 1. *Závažné nálezy vyvolané antiandrogenní terapií*

Table 1. *Important findings induced by antiandrogen therapy*

	Metastázy ve skeletu	Doba od stanovení diagnózy	Délka antiandrogenní terapie	Další terapie
vysokoobratová osteopenie				
68 let	ne	8 let	3 měsíce při elevaci PSA	radikální prostatektomie, později RT lokální recidivy
65 let	ano	1 rok	1 rok	docetaxel pro hormonálně refrakterní tumor
64 let	ne	6 měsíců	6 měsíců	radioterapie
fraktury z insuficience				
77 let – žebra	ne	7 let	7 let	radioterapie
71 let – pánev	ne	1 rok	1 rok	radioterapie
73 let – pánev	ano	2 roky	2 roky	radioterapie, zolendronová kyselina



▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

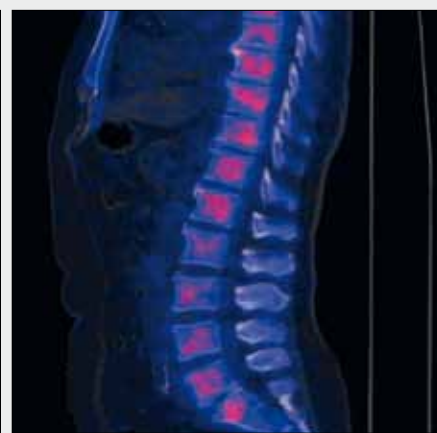
Obr. 1. **Vysokoobratová osteopenie.** A, B – celotělové MIP ^{18}F -NaF-PET obrazy; C, D, E – zobrazení bederní páteře na CT, PET a PET/CT
 Fig. 1. **High turn-over osteopenia.** A, B – whole body MIP ^{18}F -NaF-PET images; C, D, E – lumbar spine images of CT, PET and PET/CT fusion



▲ Obr. 1C



▲ Obr. 1D



▲ Obr. 1E



▲ Obr. 2A



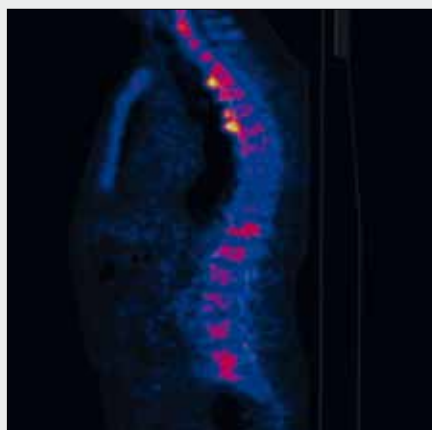
▲ Obr. 2B

Obr. 2. **Akumulace radiofarmaka v degenerativních změnách a dále v zátěžových oblastech obratlových těl u postupné přeměny vysokoobratové osteopenie v nízkoobratovou.** A, B – celotělové MIP obrazy; C, D, E – zobrazení páteře na CT, PET a PET/CT
 Fig. 2. **Radiopharmaceutical's uptake within degenerative changes and within weight-bearing zones of vertebral bodies.** A, B – whole body MIP ^{18}F -NaF-PET images; C, D, E – spine images of CT, PET and PET/CT fusion

Fig. 2. **Radiopharmaceutical's uptake within degenerative changes and within weight-bearing zones of vertebral bodies.** A, B – whole body MIP ^{18}F -NaF-PET images; C, D, E – spine images of CT, PET and PET/CT fusion



▲ Obr. 2C



▲ Obr. 2D



▲ Obr. 2E



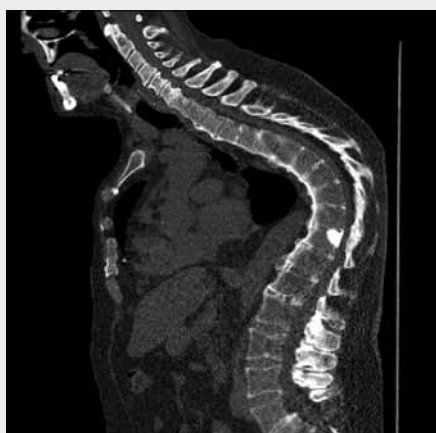
▲ Obr. 3A



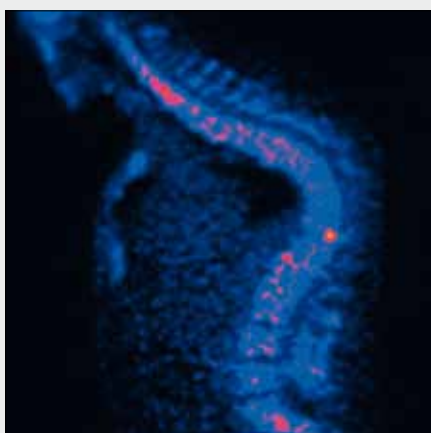
▲ Obr. 3B

Obr. 3. Zvýšená osteoblastická aktivita v zátěžové oblasti hyperlordózy u nemocného s Bechtěrevovou nemocí, solitární osteosklerotická metastáza TH1. A, B – celotělové MIP obrazy; C, D, E – zobrazení páteře na CT, PET a PET/CT

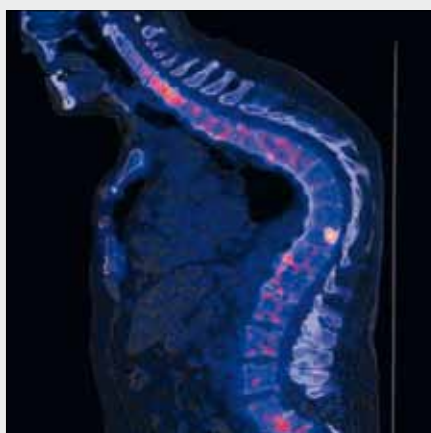
Fig. 3. Increased osteoblastic activity in cervical hyperlordose in patient with ankylosing spondylitis, high turn-over osteoblastic metastasi in TH11 vertebral body. A, B – whole body MIP ^{18}F -NaF-PET images; C, D, E – spine images of CT, PET and PET/CT fusion



▲ Obr. 3C



▲ Obr. 3D



▲ Obr. 3E

mužů. U obou mužů s nálezem vysokoobratové osteopenie bez kostních metastáz byla nasazena antiandrogenní terapie před méně než 6 měsíci. U jednoho z mužů s difúzním vysokým obrazem ve skeletu byly zároveň prokázány i kostní metastázy s vysokým fokálním obratem ^{18}F , kdy při další kontrole byl opět zaznamenán pokles osteoblastické aktivity difúzního charakteru, u metastáz byl prokázán pokles aktivity, nikoliv však úplný – u tohoto nemocného byla nově nasazena léčba hormonálně refrakterního karcinomu pomocí docetaxelu.

U osmi nemocných byla pozorována zvýšená akumulace ^{18}F zátěžových zónách osového skeletu bez projevů fraktur z insuficience, jednak v oblasti pánve, dále v oblasti proximálních částí femurů a také v oblasti páteře.

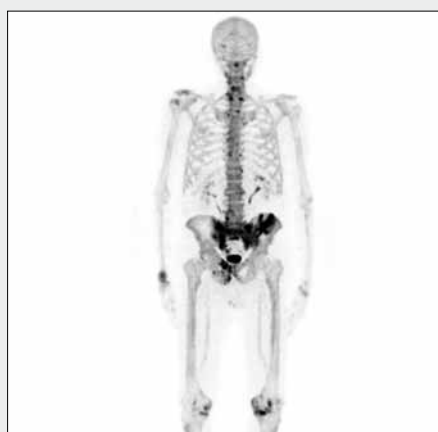
Celkem ve dvou případech byla zaznamenána patologická akumulace ^{18}F v oblasti pánve, kdy nebyly nalezeny známky kostního metastatického procesu, naopak ale nalezeny projevy zlomenin se současnými změnami typu osteosklerózy a hojení zlomenin. Tyto nálezy byly označeny jako fraktury z insuficience – u obou těchto nemocných byla současně podávána dlouhodobě antiandrogenní terapie, byla provedena radioterapie, u nemocného s rozsáhlejším postižením byla současně podávána terapie bifosfonáty (zolendronová kyselina) z důvodu kostní metastatické nemoci. V jednom dalším případě byla nalezena zlomenina z insuficience v oblasti krčku 8. žebra vpravo.

Závažné nálezy nenádorové, avšak diferenciálně diagnosticky významné nálezy byly v souboru 30 mužů přítomny

v celé pětině případů. Jako závažné jsme hodnotili přítomnost vysokoobratové osteopenie (výskyt v souboru 10%) nebo fraktury z insuficience (výskyt v souboru 10%). Závažné nálezy jsou shrnuty v tabulce 1.

DISKUSE

Za normální situace je kostní obnova a kostní resorpce při remodelaci skeletu ve vzájemné rovnováze. Rovnováha v resorpci a novotvorbě kosti má svoji příčinu ve vzájemném vyvážení aktivity osteoklastů a osteoblastů. Tato rovnováha aktivity hlavních kostních elementů přestavby je pod vzájemným ovlivněním cytokiny a zároveň regulována androgeny a estrogy. Klíčovou úlohu ve stimulaci osteoblastů hraje i u mužů estradiol, jenž vzniká přeměnou z testosteronu účinkem aromatázy. Estrogeny mají přímý inhibiční účinek na osteoklasty a současně bezprostředně stimulují osteoblastickou aktivitu. Testosteron účinkuje na kostní buněčné činitele cestou již výše uvedené přeměny na estrogen. Potlačení androgenní stimulace ať již oboustrannou orchiektomií, nebo aplikací dlouhodobě účinkujícího agonisty gnanadotropin-releasing hormonu (GnRH) je nejvýznamnějším způsobem léčby pokročilého karcinomu prostaty. Androgenní blokáda zasahuje přímo rovnováhu mezi aktivitou osteoblastů a osteoklastů. Odpověď skeletu na snížení či úplné vymizení stimulace pohlavními hormony je v přímé úměře k výši dávky a k délce terapie. Obě



▲ Obr. 4A

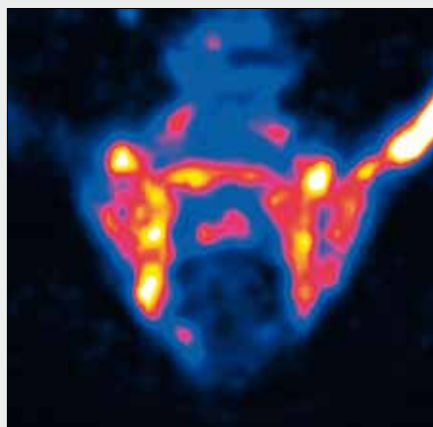


▲ Obr. 4B

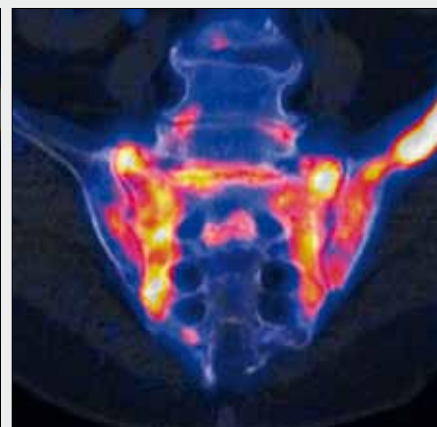
Obr. 4. **Rozsáhlá fraktura z insuficience v oblasti pánve.** A, B – celotělové MIP obrazy; C–K – zobrazení pánevního skeletu na CT, PET a PET/CT
 Fig. 4. **Extensive pelvic insufficiency fracture.** A, B – whole body MIP ^{18}F -NaF-PET images; C–K – pelvic skeleton images of CT, PET and PET/CT fusion



▲ Obr. 4C



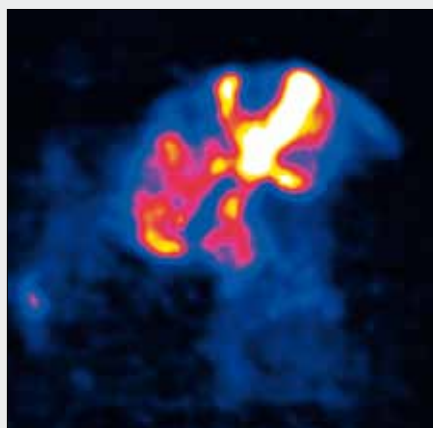
▲ Obr. 4D



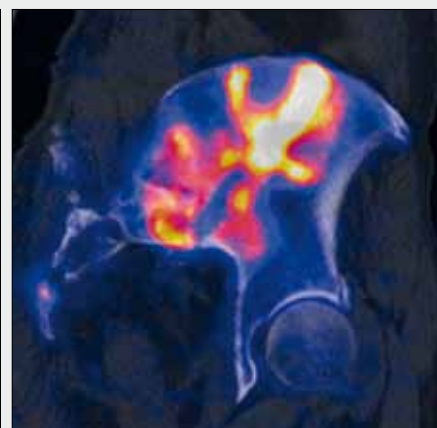
▲ Obr. 4E



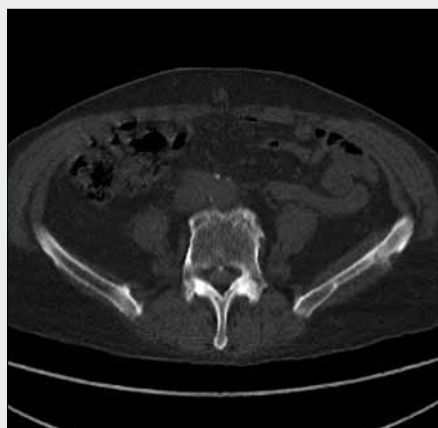
▲ Obr. 4F



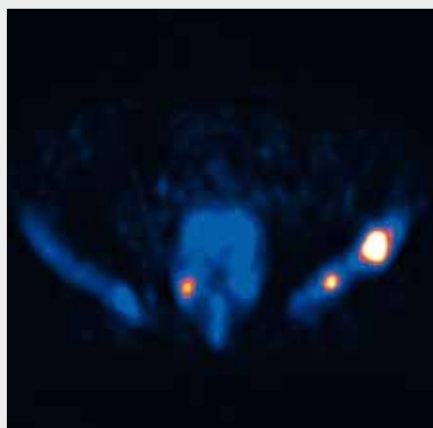
▲ Obr. 4G



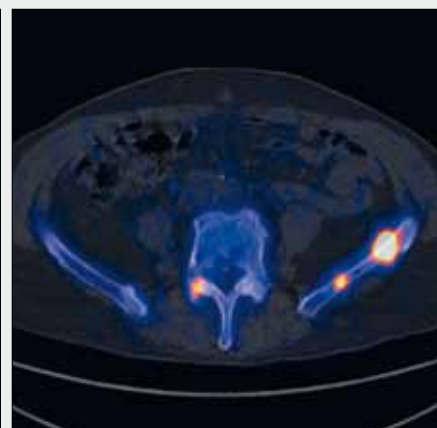
▲ Obr. 4H



▲ Obr. 4I



▲ Obr. 4J



▲ Obr. 4K

metody androgenní blokády vedou u mužů k poklesu sérové koncentrace testosteronu o více než 95 % a u estrogenů více než o 80 %. Ze studia vývoje postmenopauzální osteoporózy je známa časná odpověď skeletu na ztrátu estrogení stimulace tím, že zvýšená aktivita osteoklastů vyvolá vysokou aktivitu osteoblastů (osteoklasty indukovaná osteoblastická aktivita), která se projevuje jako tzv. vysokoobratová osteopenie (4–6). Tato vysokoobratová osteopenie je časným důsledkem antiandrogenní terapie u mužů jako situace analogická časné postmenopauzální osteoporóze. Postupem času však začíná osteoblastická aktivita uhasínat a osteopenie se mění na nízkoobratovou, která vede k výraznému snížení kostní hmoty, mnohdy až kritickému. Ztráta kostní hmoty je u nemocných po nasazení antiandrogenní terapie více akcelerovaná než u žen v menopauze, potencujícími faktory akcelerace ztráty kostní hmoty při léčbě karcinomu prostaty jsou také nedostatek vitamínu D a nedostatečný příjem vápníku v potravě. Zlomeniny skeletu jsou nezávislým negativním prognostickým faktorem přežití společně s výskytem kostních metastáz.

Léčba agonisty GrRH je využívána nejenom u nemocných s prokázanými kostními metastázami, ale i u nemocných, u nichž se kostní metastázy nepodařilo prokázat. Proto se lze s důsledky útlumu kostní novotvorby navozené hypogonadismem setkat u velké části mužů s léčeným karcinomem prostaty. Více studií provedených u mužů s léčeným karcinomem prostaty pomocí androgenní blokády prokázaly zvýšené riziko zlomenin krčku kosti stehenní, a to až 14krát vyšší než v mužské populaci s normální androgenní stimulací skeletu.

Léčba kostních změn navozených androgenní blokádou je založena na několika mechanismech. Jedním ze způsobů léčby citovaných v literatuře je podávání estrogenů. U nemocných s kostní metastatickou nemocí je však nejčastější formou terapie aplikace bifosfonátů. Bifosfonáty jsou látky odvozené od pyruvátu, avšak látky biologicky non-degradabilní. Jedním z nejužívanějších preparátů je zolendronová kyselina. Zolendronová kyselina patří mezi bifosfonáty s přítomností dusíku v aromatickém jádře na bočním řetězci a její účinek na kostní obnovu je trojí. Zolendronová kyselina je inkorporována do kostního minerálu a sama o sobě brání adhezi nádorových buněk v kostní tkáni, dále přímo inhibuje aktivitu osteoklastů a navíc je po průniku do nitra buňky schopna nastartovat buněčnou apoptózu osteoklastu.

^{18}F -NaF je radiofarmakum, které silně disociuje díky velmi silné valenční schopnosti fluoru (1, 3). Účinnou látkou je tedy fluoritový iont, který má velmi silnou afinitu k tvořícímu se kostnímu minerálu. Je přímo inkorporován do kostního minerálu a stává se součástí molekul fluoroapatitu. Díky vysoké extrakční schopnosti kostní tkáně je biodistribuce fluoritového iontu ustálena již kolem 30 minut po aplikaci radiofarmaka a přetrvává v struktuře kostního minerálu. Díky poločas rozpadu ^{18}F , který je 109 minut, je možné díky dostatečné aktivitě radionuklidu získat PET záznam i po 3 hodinách od aplikace. Díky tomu, že fluoroapatit je ukládán do kostního minerálu jen v oblastech, kde je dostatečná aktivita osteoblastů, je míra akumulace ^{18}F mírou kostní obnovy ve skeletu (1, 2). Zvýšený obrát ^{18}F u nemocných s karcinomem prostaty je zaznamenáván v oblasti s kostními metastázami. Klasickým obrazem je sice osteosklerotická reakce kostní tkáně na metastatické postižení karcinomem prostaty, ale u nemocných s androgen-

ní blokádou se méně projevuje osteoblastická aktivita díky nedostatečné stimulaci osteoblastů a naopak chybí regulace osteoklastů. Často však zaznamenáváme zvýšenou akumulaci ^{18}F i v oblastech bez osteosklerotické reakce, nález je způsoben osteoklasty podmíněnou osteoblastickou stimulací.

S jakými změnami v akumulaci ^{18}F je možné se setkat mimo kostní metastázy ve skeletu mužů u ^{18}F -NaF-PET/CT (7–9)? Kromě změn akumulace ^{18}F ve skeletu, jež jsou následkem kostní metastatické nemoci však zaznamenáváme významnou proměnu kostní aktivity během nasazení antiandrogenní terapie. V iniciálním stadiu se objevuje fáze výše uvedená vysokoobratová osteopenie, kdy je vysoká osteoblastická aktivita vyvolána nadměrnými ztrátami kostní hmoty při deregulované osteoklastické aktivitě. Projevem je zvýšená akumulace ^{18}F v axiálním skeletu bez fokální distribuce a dále lokální akumulace v oblasti zátěžových trajektorií skeletu – v oblasti páteře nebo v proximálním femuru. Tyto obrazy se objevují u nemocných v časně fázi po nasazení antiandrogenní terapie, avšak s přibývajícím dobou trvání terapie již její projevy mizí a postupně se akumulace ^{18}F ve skeletu snižuje. Zvýšený obrát je poté zaznamenáván jen v biomechanicky zatížených nebo přetížených částech osové kostry – jako například oblasti přechodů lordózy v kyfózu. Ve fázi útlumu kostní obnovy dochází k výraznému poklesu akumulace ^{18}F . U nemocných s akcelerovanou osteopenií se objevují kostní zlomeniny. Kromě zlomenin vznikajících přímým fyzikálním působením jednorázové síly, vznikají i zlomeniny z insuficience. Nejvíce namáhanou částí osového skeletu je ve vzpřímené poloze oblast spojení křížové kosti a pánevního kruhu. Projevují se zde protisměrné momenty síly vznikající zatížením kyčelních kloubů a gravitační síly trupu. Střížným dlouhodobým působením těchto momentů vznikají v zátěžových zónách massae laterales ossis sacri, ale také v lopátkách kostí kyčelních zlomeniny typické současnou tvorbou svalku při přítomnosti lomné linie. U nemocných současně léčených zolendronovou kyselinou jsou přítomny i projevy osteosklerózy. Na vzniku zlomenin v horizontální linii v křížové kosti se spolupodílejí pohyby trupu a tah pánevních svalových skupin a také fakt snížení kvality kosti po iradiaci, někdy i se známkami osteoradionekrózy (10). Oblasti linií fraktur s insuficíencí jsou typický extrémní aktivitou osteoblastů, kdy konfigurace ložisek akumulace ^{18}F je často bizarní a odlišení metastáz je možné jen při důkladném zhodnocení CT obrazu skeletu. Jako nejprínosnější se jeví skloněné koronární rekonstrukce křížové kosti.

ZÁVĚR

Naše zkušenosti ukazují, že výskyt nemetastatických změn osteoblastické aktivity ve skeletu je u nemocných s androgenní blokádou poměrně velký. Hybridní zobrazení pomocí ^{18}F -NaF-PET/CT spojující metabolický obraz s obrazem morfologie kostní tkáně je efektivním nástrojem v diferenciální diagnostice nenádorových změn osteoblastické aktivity ve skeletu. Během terapie karcinomu prostaty je jednak možné pozorovat vývoj osteopenie od vysokoobratové k útlumu osteoblastické aktivity, ale je možné také pozorovat vliv terapie zolendronovou kyselinou na stav skeletu.

LITERATURA

1. **Li Y, Schiepers C, Lake R, Dadparvar S, Berenji GR.** Clinical utility of (18)F-fluoride PET/CT in benign and malignant bone diseases. *Bone* 2012; 50(1): 128–139. Epub 2011 Oct 6. Review.
2. **Bortot DC, Amorim BJ, Oki GC, et al.** (18)F-Fluoride PET/CT is highly effective for excluding bone metastases even in patients with equivocal bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(11): 1730–1736.
3. **Withofs N, Grayet B, Tancredi T et al.** ¹⁸F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun* 2011; 32(3): 168–176.
4. **Nishiyama Y, Tateishi U, Shizukuishi K, et al.** Role of (18)F-fluoride PET/CT in the assessment of multiple myeloma: initial experience. *Ann Nucl Med* 2012 [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 22914967.
5. **Fischer DR, Pfirrmann CW, Zubler V, et al.** High bone turnover assessed by 18F-fluoride PET/CT in the spine and sacroiliac joints of patients with ankylosing spondylitis: comparison with inflammatory lesions detected by whole body MRI. *EJNMMI Res* 2012; 2(1): 38. doi: 10.1186/2191-219X-2-38. PubMed PMID: 22788874; PubMed Central PMCID: PMC3472173.
6. **Langsteiger W, Balogova S, Huchet V, et al.** Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55(4): 448–457.
7. **Nagarajah J, Dannat T, Hartung V, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S.** 18F-fluoride PET/CT for bone scanning. Role of attenuation correction. *Nuklearmedizin* 2012; 51(3): 84–87.
8. **Chen CJ, Ma SY.** Prevalence of Clinically Significant Extraosseous Findings on Unenhanced CT Portions of (18)F-Fluoride PET/CT Bone Scans. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:979867 [Epub 2012 Sep 10]. PubMed PMID: 22997503; PubMed Central PMCID: PMC3446638.
9. **Chan SC, Wang HM, Ng SH, et al.** Utility of 18F-Fluoride PET/CT and 18F-FDG PET/CT in the Detection of Bony Metastases in Heightened-Risk Head and Neck Cancer Patients. *J Nucl Med* 2012 [E-pub ahead of print]. PubMed PMID: 22961077.
10. **Dua SG, Purandare NC, Shah S, Rangarajan V.** F-18 fluoride PET/CT in the detection of radiation-induced pelvic insufficiency fractures. *Clin Nucl Med* 2011; 36(10): e146–149.