

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE DIFERENTES CÁNCERES PRIMITIVOS BASADO EN LAS METÁSTASIS ÓSEAS*

LL. ROSSELLÓ AUBACH^a, L. MARTÍN GUILLÉN^b, N. MONTALÀ PALAU^a,
M. CONDE SEIJAS^a, R. TORRES PALOU^a Y F. PALLISÓ FOLCH^a

^aSERVICIO DE REUMATOLOGÍA Y APARATO LOCOMOTOR.
^bSERVICIO DE DOCUMENTACIÓN CLÍNICA.
HOSPITAL DE SANTA MARÍA. LLEIDA. ESPAÑA.

Después de pulmón e hígado, el hueso es el lugar más frecuente de asentamiento de las metástasis durante la evolución de los diferentes tipos de tumores malignos. Nuestro objetivo ha sido conocer mediante un estudio retrospectivo monocéntrico las características clínicas, medios diagnósticos, tipo y localización de las lesiones metastásicas de un total de 183 pacientes en un período comprendido entre enero de 2001 hasta diciembre de 2006. La localización más frecuente del tumor primitivo fue la de pulmón con 50 casos, seguido del de próstata con 47, mama con 23 y vejiga urinaria con 16. En 10 casos no fue posible encontrar el tumor primitivo.

La prueba diagnóstica más utilizada fue la gammagrafía ósea (81%). Se realizó una biopsia en 26 casos y fue diagnóstica en un 90%. El asentamiento más frecuente de las metástasis óseas fue la columna vertebral (83 casos), y las vértebras D11, D12 y L1 fueron las más afectadas.

PALABRAS CLAVE: tumor maligno, metástasis ósea, biopsia ósea.

After lung and liver, bone is the most common site for establishment of metastases during the evolution of different cancer types. Our objective was to determine the clinical features, diagnostic tools, and the type and localization of metastasis in a retrospective, single-centre study conducted on 183 patients between January 2001 and December 2006. The lung was the most common site for primary tumours, followed by prostate and breast cancers. In 10 cases it was not possible to determine the origin.

Bone scintigraphy was the most frequently used diagnostic method (81%). Bone biopsy was performed in 26 cases and was diagnostic for 90%. The spine, specifically vertebrae D11, D12 and L1, was the most common metastatic site, with 83 cases.

KEY WORDS: cancer, bone metastasis, bone biopsy.

INTRODUCCIÓN

Después de las enfermedades cardiocirculatorias, el cáncer es considerado como la segunda causa de muerte en nuestro país, y la mayoría de pacientes que morirán de esta causa lo harán por la participación del hueso por las metástasis o como resultado de factores sistémicos producidos por el tumor. Después del hígado y el pulmón, el tercer lugar de asiento de las metástasis es el hueso. Próstata, mama, pulmón, vejiga urinaria y tiroides son considerados los tumores que más metastatizan en hueso. Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de cáncer tendrá metástasis óseas¹ y éstas son la causa del primer síntoma del tumor primitivo en el 20 al 30% de los casos². La lesión neoplásica metastásica ósea supone el crecimiento de células neoplásicas dentro del tejido óseo normal, con la repercusión sobre la estructura del

hueso que eso representa. Pueden adoptar la forma destructiva osteolítica, la forma neoforativa de esclerosis ósea o mixta, aunque las líticas son más frecuentes y condicionan mayor morbilidad, pero independientemente de los mecanismos que van a generar la diferente fenotipia radiográfica, el resultado final es un cambio en la arquitectura ósea que va a predisponer al paciente a tener diferentes complicaciones esqueléticas. Las células metastásicas escapan del tumor primario a través de la circulación, sobreviven a la respuesta inmune y a la fuerza física de la circulación, escapan de los capilares y alcanzan el esqueleto donde se establecen, proliferan y causan las lesiones metastásicas³. La localización preferente del esqueleto de las células tumorales es atribuida a las características biológicas y moleculares de la célula tumoral y al microentorno del hueso⁴. La afectación por metástasis ósea suele ser multifocal, con predilección por las zonas óseas con mayor médula hematopoyética como la parte proximal de los huesos largos o el esqueleto axial (vértebras, pelvis o costillas)⁵.

Encontrar una metástasis ósea durante el seguimiento de un tumor ensombrece el pronóstico del paciente afectado y puede comportar diferentes complicaciones como

dolor, fracturas patológicas o incluso compresión medular⁶. Hoy día asistimos a un destacable aumento de la incidencia de procesos tumorales malignos, pero también a una mejoría en las técnicas diagnósticas y a la aparición de nuevos tratamientos antineoplásicos por el mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos, con un importante aumento de la expectativa de vida de los pacientes afectados^{7,8}. Todo ello nos ha motivado para hacer este estudio, en el que se pretende hacer una recogida de datos retrospectivos sobre pacientes ingresados por metástasis óseas entre los años 2001 a 2006, y estudiar en ellos diferentes variables que nos permitan conocer más el comportamiento del cáncer primitivo para mejorar en lo posible la atención, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes afectados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, monocéntrico, sobre una cohorte de pacientes que presentaron al menos una metástasis ósea inaugural, hospitalizados desde enero de 2001 hasta diciembre de 2006. Se han recogido datos relativos a la edad de los pacientes, sexo, días de estancia hospita-

Correspondencia: Ll. Rosselló Aubach.
Servicio de Reumatología y Aparato Locomotor.
Hospital de Santa María.
C/ Rovira Roure, 44.
25198 Lleida. España.
Correo electrónico: lrossello@gss.scs.es

*Trabajo premiado con el 1.º Premio de Investigación GSS del Hospital de Santa María de Lleida en la categoría de Grado Superior del año 2007.

laria, motivo de ingreso, diagnóstico clínico y medios de diagnóstico utilizado, tipo y localización de las lesiones metastásicas, síntomas paraneoplásicos, antecedentes de neoplasia y características del cáncer primitivo.

Tener antecedentes de neoplasia ha estado definido como historia antigua de cáncer considerado hasta entonces como exento de metástasis óseas. El cáncer primitivo ha estado definido como cierto cuando ha sido hallado y como probable cuando la anatomía patológica era orientativa pero el tumor primitivo no fue encontrado. Se ha definido el síntoma paraneoplásico como un efecto remoto del cáncer que no es causado por el tumor en sí ni por sus metástasis. En el estudio no se han incluido los pacientes con linfoma maligno y con mieloma múltiple. Se han considerado las lesiones óseas metastásicas como solitarias o únicas, varias, si 2 o 3 localizaciones, y múltiple o diseminada si afectaba más de 3 zonas óseas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Es un estudio retrospectivo monocéntrico en una población de pacientes ingresados por metástasis óseas durante un período de 5 años. Las variables cualitativas están expresadas con media aritmética y desviación estándar, el resto en frecuencias relativas o porcentajes. Para comparar las variables cuantitativas hemos usado la prueba de la t de Student y el análisis de varianza (ANOVA); las variables cualitativas, con la prueba de χ^2 . Las diferencias han sido consideradas como estadísticamente significativas si $p < 0,05$. Para el análisis estadístico hemos usado los programas SPSS versión 12.0 y G-Stat versión 2.1.

RESULTADOS

Un total de 183 pacientes, 136 hombres (74,3%) y 47 mujeres (25,6%) (H/M: 3/1), ha estado hospitalizado durante el período de estudio: 23 el año 2001, 28 el 2002, 30 el 2003, 34 el 2004, 29 el 2005 y 39 el 2006. En la tabla 1 puede observarse la progresión.

La edad media de los pacientes era de $69,9 \pm 12,8$ años. La estancia media de ingre-

Tabla 1
Número de pacientes ingresados por año de estudio con frecuencia total

Año	Número	Frecuencia
2001	23	12,57%
2002	28	15,3%
2003	30	16,39%
2004	34	18,50%
2005	29	15,85%
2006	39	21,31%

so hospitalario fue de $17,5 \pm 12,5$ días. En el momento del ingreso 60 pacientes (32,7%) tenían antecedentes de neoplasia pero hasta entonces se les consideraba libres de metástasis.

Al analizar los motivos de ingreso observamos que 132 (72%) de los 183 pacientes aquejaban dolor osteomuscular en diferentes localizaciones, 7 pacientes (3,82%) ingresaron para estudio de hipercalcemia y 2 para estudio de disestesias y pérdida de fuerza en extremidades inferiores, como causas directamente asociadas a las metástasis óseas.

Para el estudio de las metástasis óseas la prueba diagnóstica más utilizada fue la gammagrafía ósea con tecnecio 99 (81% de los casos), y para localizar otros focos de metástasis no óseas la tomografía computarizada (85% de los casos). Se solicitaron marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario [CEA], CA 125, CA 15.3, CA 19.9, antígeno prostático específico [PSA] y alfafetoproteína) según el contexto de la sospecha diagnóstica.

Para buscar el cáncer primitivo a 27 de los 183 pacientes se les realizó una biopsia ósea en 24 casos o varias biopsias en 3 casos. De ellas, 20 fueron realizadas en quirófano con control radioescópico por el Servicio de Traumatología, las otras 7 en Radiología por guía con tomografía axial computarizada (TAC). El hueso ilíaco se biopsió en 7 ocasiones, el sacro en 5, la columna vertebral en otras 5 y el resto en otras localizaciones (húmero, fémur, rodilla, clavícula, tibia). La anatomía patológica fue positiva a tumoración maligna en 22 casos (81,48%) y de tejido normal o muestra insuficiente en el resto (5 casos).

En el momento del ingreso se constataron síndromes paraneoplásicos en 10 pacien-

Tabla 2
Síndrome paraneoplásico y tumoración maligna con metástasis ósea asociada

Síndrome paraneoplásico	Tumor asociado
Poliartritis carcinomatosa (1)	Mama
SRS3PE (3)	Próstata (2), pulmón (1)
Fascitis palmar (1)	Mama
SDSR (2)	Pulmón
PMR atípica (2)	Pulmón, colon
Raynaud unilateral (1)	Estómago

PMR: polimialgia reumática; SDRS: síndrome de la distrofia simpático-refleja; SRS3PE: sinovitis simétrica seronegativa con edema con fovea.

tes (5,43%). En la tabla 2 se muestran con el cáncer primitivo asociado.

Entre los 183 pacientes, 72 (38,67%) tenían una localización metastásica no ósea secundaria; en 20 (10,9%) de los 183 pacientes la metástasis era en pulmón, en 19 (10,5%) hepática, en 5 (2,76%) cerebral, en 9 (4,97%) en pulmón e hígado a la vez, y los otros 19 tenían otra localización metastásica. La localización más frecuente del cáncer primitivo fue la de pulmón (50 pacientes, 27,32%), seguida por la de próstata (47 pacientes, 25,68%), la de mama (23 pacientes, 12,57%) y la de vejiga (16 pacientes, 8,74%). No se encontró el tumor causante de las metástasis óseas en 10 casos (5,46%). La tabla 3 describe el lugar y frecuencia de los tumores primitivos más prevalentes.

Al estudiar las características de los tumores más frecuentes hemos observado que había una diferencia claramente significativa a favor del tumor escamoso en

Tabla 3
Número y porcentaje de los cánceres primitivos por orden de incidencia

	Número	Frecuencia (%)
Pulmón	50	27,32
Próstata	47	25,6
Mama	23	12,57
Vejiga urinaria	16	8,74
Desconocido	10	5,46
Colon	10	5,46
Riñón	4	2,19
Matriz	2	1,1

Tabla 4
Número y frecuencia de las principales localizaciones metastásicas óseas encontradas en los 183 pacientes

Sitio de las metástasis	Número	Frecuencia (%)
Columna vertebral	52	28,73
Pelvis	7	3,87
Costillas	7	3,87
Fémur	6	3,31
Sacro	5	2,76
Columna vertebral/ costillas	16	8,76
Columna vertebral/ pelvis	7	3,87
Columna vertebral/ fémur	7	3,87
Columna vertebral/ sacro	5	2,7
Múltiple	46	25,41

pulmón ($p < 0,005$), del ductal infiltrante en mama ($p < 0,001$), del carcinoma de células transicionales en vejiga urinaria ($p < 0,001$) y de los adenocarcinomas en próstata y colon ($p < 0,0001$).

El asentamiento más frecuente de las metástasis óseas fue la columna vertebral, seguido por la forma múltiple o diseminada, tal como se observa en la tabla 4.

En columna vertebral la zona más afectada fue la columna dorsal baja (D10, D11, D12) y en columna lumbar, L3 y L4. No hubo ningún caso de afectación de columna cervical. En la zona costal hubo mayor incidencia en C6, C7, C8 y C10. Como dato anecdótico reseñar que también se localizaron metástasis en mandíbula (un caso) y en rodilla (zona metafisaria tibial, dos casos), todos ellos biopsiados.

Al separar los datos estudiados por sexo hemos observado en hombres: número de pacientes: 136, edad media: $70,5 \pm 12,6$ años, media de días de ingreso: $17,6 \pm 12$ días, los ingresos por año escogiendo los dos extremos fueron: 17 ingresos en 2001 y 31 en 2006. Para llegar al diagnóstico fueron biopsiados en hueso 21 pacientes. Entre las metástasis no óseas la más frecuente fue en hígado: 14 casos (10,45%), seguida de pulmón: 10 casos (7,46%). El asiento de las metástasis óseas fue con igual frecuencia en columna vertebral como zona ósea única, que diseminada o múltiple (37 casos, 27,61%). El tumor primitivo originario de metás-

tasis ósea más frecuente fue el de próstata (47 casos, 34,56%), seguido del de pulmón (44 casos, 32,35%) y el de vejiga urinaria (13 casos, 9,56%).

Las mujeres eran 47, con una edad media de $68,2 \pm 13,3$ años, con una media de días de ingreso de $17,3 \pm 14,15$ días. En el año 2001 ingresaron 6 pacientes y en 2006, 8. Fueron biopsiadas en hueso 6 pacientes. La metástasis no ósea más frecuente hallada fue en pulmón: 7 casos (14,8%), seguida de hígado en 5 casos (10,64%). La metástasis ósea asentó en columna vertebral en 15 casos (31,91%), en pelvis en 3 (6,38%) y diseminada o múltiple en 9 casos (19,15%). La mama fue el hallazgo más frecuente de tumor primitivo con metástasis ósea: 22 casos (46,81%), seguido del de pulmón en 6 casos (12,77%) y colon y vejiga por igual: 3 casos cada uno (6,38%). No encontramos diferencias significativas al relacionar las variables sexo con edad ($p = 0,11$), días de ingreso ($p = 0,6$), presencia de metástasis no óseas ($p = 0,07$), ni con el lugar de asiento de las metástasis óseas ($p = 0,2$); sí había diferencias, en cambio, en el diagnóstico del tumor primario ($p < 0,0001$) a favor de próstata, pulmón y vejiga urinaria en hombres y mama en mujeres.

Por último, hemos analizado las características de los tumores de mayor incidencia por separado. Los datos se muestran en la tabla 5.

Las zonas receptoras de metástasis no ósea más prevalentes en los cuatro tumores analizados fueron el hígado y el pulmón.

DISCUSIÓN

El Hospital de Santa María tiene en la actualidad 201 camas. En el año 2006 el número

de altas fue de 6.737 y la estancia media de 4,69 días/paciente. En el estudio que presentamos, el número de pacientes ingresados por metástasis óseas en el año 2006 fue de 39, que representa el 0,6% del total de ingresos, cifra superior a la de ingresos por otras causas reumáticas consideradas como de alta incidencia, como la artritis reumatoide (2), las enfermedades del tejido conectivo (2) o las espondiloartropatías (1). La estancia media hospitalaria de los pacientes con metástasis ósea de nuestro estudio también puede considerarse alta (17,5 días) si se compara con la media total del hospital, con el gasto sanitario que se presupone. De los datos iniciales también destaca el número de ingresos por metástasis ósea por año, que pasó de ser 23 en el primer año de estudio (2001) a casi el doble (39) en 2006; esta tendencia al alza coincide con la de otras publicaciones⁹. El rango de edad más frecuente era entre la sexta y séptima décadas. En la literatura también hemos encontrado que la ratio del sexo para cáncer con metástasis ósea es en general de tres hombres por mujer, que coincide con los datos de nuestro estudio^{9,10}, diferencia explicada por el mayor poder metastatizante del cáncer de pulmón, mucho más frecuente en hombres, y también, evidentemente, por el de próstata.

De los 183 pacientes ingresados en nuestro hospital por metástasis ósea y durante el período de estudio, 60 (32,7%) tenían antecedentes de neoplasia maligna pero se les consideraba libres de metástasis; el 67,3% restante ingresó sin saberse la causa de la clínica que presentaba. Estos porcentajes coinciden con otros estudios^{9,11} y muestran un retraso diagnóstico a pesar de la alta sensibilidad que muestran la gammagrafía ósea con Tc99, otras pruebas de imagen o algu-

Tabla 5
Características de los cánceres primitivos más prevalentes que presentaban metástasis óseas

Tipo	Número	Edad	Sexo (H/M)	Ingresos (2001-2006)	Mtx óseas (Dis %)	Mtx no óseas (no/sí)
Pulmón	50	67 ± 12	44/6	6-911 (22%)		32/18
Próstata	47	79 ± 6	47/0	7-1527 (57%)		41/6
Mama	23	$67,3 \pm 14$	1/22	4-64 (17,4%)		10/13
Vejiga	16	$72 \pm 8,7$	13/3	3-510 (62,5%)		6/10

Edad en media y desviación estándar. Dis: diseminadas o múltiples: > 3 zonas óseas afectadas; H: hombres; M: mujeres; Mtx: metástasis; 2001-2006: primer y último año de estudio.

nos marcadores tumorales. Se están realizando considerables avances en la detección temprana del cáncer con marcadores genómicos y proteómicos que se piensa que van a permitir mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento en los próximos años¹². Muy interesante también es el muy reciente descubrimiento de un dispositivo microchip que permite aislar, enumerar y analizar las células tumorales circulantes en una muestra de sangre con alta sensibilidad y especificidad (99%) para células metastásicas de pulmón, próstata, páncreas, mama y colon, y que se cree que va a ser muy útil para el diagnóstico, pero también para monitorizar la respuesta al tratamiento anticanceroso¹³.

Para la búsqueda del cáncer primitivo se realizó una biopsia ósea a 27 pacientes y en 22 casos (81,48%) el diagnóstico final era positivo a malignidad y coincidente con los datos clínicos y biológicos. Otros autores, como Ozerdemoglu et al¹⁴ o Destombe et al¹⁵, aportan cifras similares en publicaciones muy recientes: 81 y 79,6%, respectivamente, y señalan el interés de realizar biopsias óseas en aquellos casos de duda diagnóstica, dados estos altos porcentajes de positividad y los pocos efectos secundarios de la técnica.

Entre los tres cánceres primitivos más frecuentes encontrados en nuestro estudio: pulmón, próstata y mama, sumaban cerca del 66% de todos los casos de tumores primitivos con metástasis óseas. Los tres reúnen las condiciones de estar entre los más frecuentes en la población y ser los que tienen más afinidad por hueso. El orden de incidencia coincide con la mayoría de publicaciones. Es destacable también el hecho de que en 10 pacientes con metástasis óseas (5,46%) no se encontró el tumor causante, pero a pesar de ser un porcentaje que puede considerarse bajo si se compara al 60-70% de tumores primitivos no encontrados en los años noventa, muestra que todavía quedan pacientes susceptibles de poder cometer en ellos errores terapéuticos. Nuestros datos coinciden con los de otros estudios^{9,11,15}, y creemos que todavía van a ser mejorables con el gran número de avances médicos y tecnológicos que se están desarrollando. La reciente introducción en el arsenal radio-diagnóstico de la tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido estudiar con alta sensibilidad y especificidad¹⁶ la ex-

tensión de algunos tumores, caracterizar nódulos solitarios pulmonares o detectar prontamente las recidivas tumorales, y para el estudio de las metástasis óseas todavía ofrece mayor rendimiento si se combina con la TAC (PET/TAC) o la resonancia magnética (PET/RM)¹⁷, técnica esta última que también ha visto aumentada su eficacia tanto para el estudio de las metástasis óseas como de las lesiones extraóseas, con la posibilidad de realizarse de cuerpo entero (*whole-body MRI*)¹⁸.

Al estudiar la zona de asiento más frecuente de las metástasis óseas hemos observado que ha sido en la columna vertebral y más en las vértebras dorsales bajas, seguido de la pelvis y parrilla costal baja, lo que hace pensar que un dolor atípico en estas zonas en personas mayores de 60 años, sin antecedentes traumáticos, nos ha de poner en alerta para buscar una causa tumoral. Si es un hombre y fumador, habremos de pensar en primer lugar en pulmón y próstata, y si es mujer, en mama. Encontrar una metástasis ósea tanto como primer síntoma como si es durante el seguimiento de un tumor primitivo supone un descenso de la calidad de vida y de la supervivencia del afectado, pero, aunque el conocimiento del desarrollo de las metástasis óseas sigue siendo limitado, con la aparición de nuevos tratamientos tanto médicos como quirúrgicos se ha conseguido limitar la progresión y el mismo establecimiento de la enfermedad metastásica. Con la identificación del camino que siguen las células metastásicas desde el tumor primitivo hasta el hueso, su entrada en éste y las interacciones que se dan en el interior del hueso, se han desarrollado nuevas moléculas, la mayoría de las cuales está dirigida a romper el ciclo vicioso de la metástasis incidiendo en el eje osteoprotegerina/RANK/RANKL con resultados muy prometedores, a pesar de ser todavía ensayos *in vitro*, en animales, o encontrarse en fases I-III^{4,9,19,20}.

La radiología intervencionista también ha cogido cada vez más un papel de mayor importancia en el tratamiento de las metástasis óseas, en especial en las vertebrales. La vertebroplastia permite estabilizar las metástasis del cuerpo vertebral reduciendo el dolor y mejorando la calidad de vida del paciente²¹. Esta técnica puede asociarse a la radiofrecuencia por vía percu-

tánea con destrucción tumoral completa por hipertermia²² o por crioablación²³.

Pero a pesar del mayor conocimiento de la enfermedad tumoral y de estos avances terapéuticos, no hemos encontrado en la literatura consensos establecidos ni protocolos sobre diagnóstico y atención para los pacientes con metástasis óseas inasuales. A partir de este estudio retrospectivo proponemos una estrategia de seguimiento diagnóstico que podría basarse en: a) historia médica completa para evaluar todas las características de un posible tumor primitivo, con especial atención a próstata, pulmón, mama y vejiga urinaria en todos los pacientes, sin despreciar cualquier síntoma paraneoplásico; b) análisis bioquímico de sangre y orina, con especial atención a todos los marcadores tumorales; c) radiografía de tórax postero-anterior a todos los pacientes y TAC tóraco-abdominal, ecografía abdominal, renal y prostática u otras pruebas de imagen según sospecha; d) biopsia ósea en caso de duda, y e) coordinar con todos los servicios implicados la mejor estrategia terapéutica.

CONCLUSIONES

1. Los ingresos hospitalarios de pacientes con metástasis óseas son frecuentes y durante el período de estudio hemos observado un incremento progresivo de admisiones por esta causa.
2. Ante un paciente mayor de 60 años que acude a consulta por dolor atípico y lesiones óseas líticas, debemos pensar en primer lugar en metástasis óseas.
3. La biopsia ósea es un muy importante medio diagnóstico y se puede considerar como imprescindible en casos de duda.
4. La reciente aparición de nuevas y mejores formas de tratamiento de los diferentes tipos de tumores malignos y de sus metástasis creemos que obliga a todos aquellos servicios médicos implicados a la elaboración de protocolos comunes de actuación para optimizar los recursos existentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical treatment of metastatic disease of the femur. *J Am Acad Orthop Surg*. 2000;8:56-65.

2. Conroy T, Platini C, Troufléau P, Dartois D, Luporsi E, Malissard L, et al. Présentation clinique et facteurs pronostics au diagnostic de métastases osseuses. À propos des d'une série de 578 observations. *Bull Cancer*. 1993;80 (10 suppl):16-22.
3. Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med*. 2006;12:895-904.
4. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-64.
5. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:563-72.
6. Virk MS, Lieberman JR. Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res Ther*. 2007;9 Suppl 1:S5.
7. Narazaki DK, Alverga CC, Baptista AM, Caiero MT, Camargo OP. Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clinics*. 2006;61:313-20.
8. Papagelopoulos PJ, Savvidou OD, Galanis EC, Mavrogenis A, Jacofsky D, Frassica F, et al. Advances and challenges in diagnosis and management of skeletal metastases. *Orthopedics*. 2006;29:609-20.
9. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Sugiura H, Ito S, Iwata H. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin. *Cancer*. 1999;86: 533-7.
10. Alcalay M, Brigeon B. En: Bontoux D, Alcalay M, editores. *Diagnostic étiologique des métastases osseuses inaugurales*. Expansion Scientifique Française. Paris: Elsevier; 1997. p. 81-91.
11. Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL. Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1999;5:3403-10.
12. Whitfield ML, George LK, Grant GD, Perou CM. Common markers of proliferation. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:99-106.
13. Nagrath S, Sequist LV, Maheswaran S, Bell DW, Irimia D, Ullkus L, et al. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*. 2007;450:1235-9.
14. Ozerdemoglu RA, Thompson RC Jr, Transfeldt EE, Cheng EY. Diagnostic value of open and needle biopsies in tumors of the sacrum. *Spine*. 2003;28:909-15.
15. Destombe C, Botton E, Le Gal G, Roudaut A, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, et al. Investigations for bone metastasis from an unknown primary. *Joint Bone Espine*. 2007;74:85-9.
16. Suárez JP, Maldonado A, Domínguez ML, Serna JA, Kotsvinseva O, Ordovás A, et al. La tomografía por emisión de positrones (PET) en la práctica oncológica clínica. *Oncología*. 2004;27:479-89.
17. Nakatmoto Y, Cohade C, Tatsumi M, Hammoud D, Wahl RL. CT appearance of bone metastases detected with FDG PET as part of the same PET/CT examination. *Radiology*. 2005;237:627-34.
18. Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. *Mag Reson Med Sci*. 2007;6:147-55.
19. Schmidt G, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol*. 2007;36:1109-19.
20. Lipton A. Future treatment of bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6305-8.
21. Zapalowicz K, Radek A, Blaszczyk B, Kozinski T, Zelechowski J. Percutaneous vertebroplasty with methyl methacrylate bone cement in the treatment of spinal angiomas and neoplasms. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2003;30:185-8.
22. Chiras J, Cormier E, Baragan H, Jean B, Rose M. Radiologie interventionnelle des métastases osseuses. *Bull Cancer*. 2007;94:161-9.
23. Callstrom M, Atwell T, Charboneau J, Farrell M, Goetz M, Rubin J, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation. Prospective trial interim analysis. *Radiology*. 2006;241:572-80.