

Diagnostyka w przerzutach nowotworowych do kości

Diagnosing of bone metastases

E. WARDA, T. MAZURKIEWICZ, J. KOPACZ, S. GRONOWSKA

z Katedry i Kliniki Ortopedii i Traumatologii Akademii Medycznej im. prof. F. Skubiszewskiego
w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. med. T. Mazurkiewicz

Prof. dr hab. med. Edward Warda

Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii AM Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin
tel. 081 742-53-17, fax 081 742-56-70, e-mail: ortop@spsk4.lublin.pl

Streszczenie

W oparciu o ponad 35-letnie doświadczenie przedstawiono szczegółową charakterystykę przerzutów nowotworów do kości u 515 chorych leczonych w Klinice.

Ustalono taktykę rozpoznawania przerzutów i wykrywania ogniska pierwotnego. Podkreślono zalety skrupulatnie przeprowadzonego wywiadu oraz uzyskania wyników badań przedmiotowych i radiologicznych.

Istotne spostrzeżenia zawarto w końcowych wnioskach.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, rozpoznawanie

Abstract

The detailed features of bone metastases in 515 patients treated at the Lublin Department of Orthopaedics and Traumatology over 35 years was presented.

The schedule for metastases and primary focus diagnosis was elaborated. The importance of clinical presentation and radiological data was pointed out.

Important observations are contained in the final conclusions as well.

Key words: bone metastases, diagnosis

WSTĘP

Liczba chorych z przerzutami nowotworów do kości, najczęściej raka, narasta i będzie narastać. Chorzy ci trafiają do różnych oddziałów, najczęściej jednak do oddziałów ortopedyczno-urazowych, nierzadko z powodu złamań patologicznych.

Mimo niewątpliwego postępu w możliwościach rozpoznawania nowotworów narządów ruchu, nadal jednak u wielu chorych istnieją duże trudności w różnicowaniu przerzutów z innymi chorobami kości.

Znajomość pierwotnego nowotworu zwiększa często znacząco szanse kompleksowego leczenia przerzutów i wydłużenia przeżycia wielu chorym o kilka, a nawet kilkanaście lat, np. z przerzutami raka prostaty, tarczycy, nerki. Niestety, ustalenie pierwotnego ogniska przerzutu nie zawsze jest możliwe [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

MATERIAŁ KLINICZNY

W latach 1967-2005 hospitalizowaliśmy 515 chorych z przerzutami nowotworów do kości: 270 mężczyzn i 245 kobiet. Najczęściej stwierdzaliśmy przerzuty u chorych między 40 a 80 rokiem życia. Najmłodszym cho-

INTRODUCTION

The number of patients with bone metastases, usually associated with cancer, has been increasing and will increase further. These patients are admitted to various departments, usually orthopaedics and traumatology, often because of pathological fractures.

Despite an obvious advance in the diagnostic opportunities in tumours of the skeletal system, it is still difficult to differentiate metastases with other bone diseases in many patients.

The knowledge of the primary tumour often significantly increases the chance for a comprehensive treatment of metastases and for survival extension by a few or even more than a dozen years in many patients, e.g. with metastases of prostate, thyroid gland or kidney cancer. Unfortunately, the determination of the primary source of metastasis is not always possible [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

CLINICAL MATERIAL

In the years 1967-2005, we have hospitalised 515 patients with bone metastases: 270 men and 245 women. We have usually found metastases in patients in the age

rym był 19-letni uczeń z przerzutem zarodkowego raka jądra do kręgu Th7 z porażeniem kończyn dolnych. Leczony kompleksowo żyje 7 lat od rozpoznawania. Chorych z przerzutami stopniowo przybywa, np. w 1967 r. leczylismy 3 chorych, 1992 r. – 15, zaś w 2005 r. – 45 chorych.

RODZAJ PIERWOTNEGO NOWOTWORU

Najliczniejszą grupę stanowiło 499 chorych z przerzutami raka, najczęściej raka piersi (111 chorych), nerki (97) i oskrzela (94 chorych). Ponadto u 5 chorych rozpoznaliśmy przerzuty czerniaka, u innych 5 chorych kostniakomięsaka, u 2 chorych maziówczaka, mięsaka naczyniowego też u 2 chorych i u pojedynczych chorych przerzuty mięsaka mięśni gładkich i pheochromocytoma. Niestety, u 85 chorych (16,5%) nie ustaliliśmy pierwotnego źródła nowotworu. Rodzaj raka i liczby chorych przedstawia tabela I.

Przerzuty raka oskrzela znacznie częściej dotyczyły mężczyzn (78), zaś przerzuty raka nerki nieznacznie częściej kobiet (52).

Należy wyjaśnić, że najczęściej występują przerzuty raka gruczołu krokowego do kości, ale chorzy ci rzadziej trafiają do oddziałów ortopedyczno-urazowych, ponieważ są to przerzuty osteoplastyczne i rzadziej powodują złamania kości.

of 40 to 80 years of age. The youngest patient was a 19-year-old student with a metastasis of testicular embryonal carcinoma to the Th7 vertebra causing paralysis of the lower limbs. He received a comprehensive treatment and he has been living for 7 years since the diagnosis. There is a gradually increasing number of patients with metastases, for example, we had treated 3 patients in 1967, 15 patients in 1992, and as many as 45 patients in 2005.

PRIMARY TUMOUR TYPE

The largest group consist of 499 patients with metastases of cancer, usually of the breast (111 patients), kidney (97) and bronchus (94 patients). Moreover, we diagnosed 5 patients with metastases of malignant melanoma, another 5 patients with osteosarcoma, 2 patients with synovioma, 2 patients with angiosarcoma, one patient was diagnosed with metastases of leiomyosarcoma, and another one with pheochromocytoma. Unfortunately, we were not able to find the primary tumour source in 85 patients (16.5%). Table I presents type of cancer type and number of patients.

Lung cancer metastases were more common in men (78), and kidney cancer metastases were diagnosed slightly more often in women (52).

It should be explained that prostate cancer usually metastasises to the bones but those patients are less frequently admitted to orthopaedics and traumatology departments because these are osteoplastic metastases which are less likely to cause bone fractures.

Tabela I

Rodzaj raka	Liczba chorych
piersi	111
nerki	97
oskrzela	94
gruczołu krokowego	33
macicy	11
tarczycy	10
jelita grubego	8
pęcherza moczowego	7
żołądka	6
przetyku	3
jajnika	3
jądra	3
wątroby	1
nosogardzieli	2
krtani	1
języka	1
ślinianki	1
pęcherzyka żółciowego	1
nieustalone ognisko pierwotne	85
Razem	499

Table I

Type of cancer	Number of patients
breast cancer	111
kidney cancer	97
lung cancer	94
prostate cancer	33
uterine cancer	11
thyroid cancer	10
colorectal cancer	8
urinary bladder cancer	7
gastric cancer	6
oesophageal cancer	3
ovarian cancer	3
testicular cancer	3
liver cancer	1
nasopharyngeal cancer	2
laryngeal cancer	1
cancer of the tongue	1
salivary gland cancer	1
gallbladder cancer	1
primary tumour unknown	85
Total	499

UMIEJSCOWIENIE PRZERZUTÓW

Przerzuty najczęściej ujawniliśmy w kości udowej (209 chorych): bliższej części - 145, trzonie - 47 i u 17 chorych w dalszej części. U 141 chorych rozpoznaliśmy przerzuty w kręgosłupie: najczęściej w piersiowym - 65 i lędźwiowym - 54 chorych, rzadziej w kręgosłupie szyjnym - 18 i w kości krzyżowej u 8 chorych.

U kilkunastu chorych przerzuty stwierdziliśmy równocześnie w kilku kręgach, częściej przerzuty raka oskrzela i prostaty. U niektórych chorych w kolejnych miesiącach pojawiały się przerzuty w następnych kręgach.

U 58 chorych wystąpiły głębokie niedowłady lub porażenia kończyn.

U 73 chorych wystąpiły przerzuty w kości ramiennej, częściej w bliższej części, zwykle w postaci rozległej destrukcji kości, rzadziej ujawniały się złamaniem.

W kościach miednicy, najczęściej kości biodrowej, wykryliśmy przerzuty u 67 chorych, u niektórych jako znaczny torbielowaty ubytek w strefie nadpanewkowej.

W pozostałych kościach przerzuty rozrastały się rzadziej: piszczel - 18, łopatką - 15, kość łokciowa - 10, obojczyk - 8, strzałka - 5, kość promieniowa - 4, kość ręki - 4, rzepka - 2 i u pojedynczych chorych w kości piętowej i w mostku.

U 116 chorych rozpoznaliśmy wielomiejscowe przerzuty w kościach, częściej raka oskrzela, prostaty i piersi.

OBJAWY

U ponad połowy hospitalizowanych chorych przerzut do kości był pierwszym objawem choroby nowotworowej, najczęściej raka nerki.

Ból strefy przerzutu jest zwykle ciągły, nasila się stopniowo, bardziej w nocy. Nierzadkim objawem przerzutu bywa guz, szczególnie dobrze wyczuwalny w trzonach kości długich.

Złamanie patologiczne wystąpiło u 295 chorych, najczęściej dotyczyło bliższej części kości udowej i kręgów, rzadziej kości ramiennej i pozostałych kości. U ponad połowy chorych z przerzutami raka nerki złamanie było pierwszym objawem nowotworu.

W obrazie radiologicznym wyróżnia się 2 podstawowe typy przerzutów; częstszy osteolityczny i rzadki osteoplastyczny, głównie są to przerzuty raka gruczołu krokowego i raka pęcherzyka żółciowego. W obrazie radiologicznym zwykle łatwo odróżnić przerzut w kręgosłupie od procesu zapalnego, bowiem przerzut niszczy trzon kręgu od centralnej części i ten spłaszcza się, zaś sąsiednie krążki międzykręgowe są niezmiennione. Odmienny obraz obserwujemy w zapaleniu, np. gruźlicy, gdzie pierwotnie zniszczeniu ulega tarcza międzykręgowa i sąsiadujące części trzonów.

LOCATION OF METASTASES

We usually found metastases in the femur (209 patients): in the proximal part - in 145 patients, in the shaft - in 47, and 17 patients had metastases in the distal part. We diagnosed 141 patients with spinal metastases: usually in the thoracic part - 65 patients and in the lumbar part - 54 patients; they were less common in the cervical spine - 18 and in the sacral bone - 8 patients.

Several patients had metastases in more than one vertebra; this was more likely in lung and prostate cancer. Some patients experienced metastases in other vertebrae over the next months.

Fifty-eight patients had severe paresis or paralysis of the limbs.

Seventy-three patients had metastases in the humerus, more commonly in the proximal part, usually in the form of extensive bone destruction; less frequently, they manifested themselves by fracture.

We diagnosed 67 patients with metastases in the pelvis, usually in the iliac bone; some of them had the form of a large, cystic defect in the supraacetabular region.

In the other bones, metastases were less common: tibia - 18, scapula - 15, ulnar bone - 10, clavicle - 8, fibula - 5, radial bone - 4, bones of the hand - 4, patella - 2 and single patients had metastases in the calcaneum and in the sternum.

One hundred and sixteen patients were diagnosed with multiple bone metastases, usually in lung, prostate or breast cancer.

SYMPTOMS

In more than a half of the hospitalised patients, bone metastasis was the first symptom of malignancy, usually kidney cancer.

The pain in the metastasis area is usually continuous, it increases gradually, and it is more severe at night. A common sign of metastasis is tumour, especially well palpable in the shafts of the long bones.

Two hundred and ninety-five patients experienced pathological fracture; it usually occurred in the proximal part of the femur and the vertebrae, more rarely in the humerus and the other bones. In over a half of patients with kidney cancer metastases, fracture was the first sign of malignancy.

Two main types of metastases are distinguished in the x-ray image; the more common osteolytic type and the less common osteoblastic type; these are usually metastases of prostate cancer or gallbladder cancer. In x-ray images, it is usually easy to distinguish between a metastasis in the spine and an inflammatory process because the metastasis destroys the vertebral body from the central part and the vertebra becomes flat while the

Poza Kliniką u większości chorych najczęściej mylnie rozpoznawano: „zapalenie korzonków”, „reumatyzm”, artrozę biodra, zespół bolesnego barku, bóle przeciążeniowe.

TAKTYKA ROZPOZNAWANIA PRZERZUTÓW I WYKRYWANIA PIERWOTNEGO OGNISKA

Doradzamy następujące działania:

- szczegółowy wywiad,
- badanie przedmiotowe,
- badania radiologiczne,
- badania laboratoryjne,
- badania specjalistyczne,
- biopsję.

Wywiad

Przeprowadzamy rozmowy, niekiedy powtarzane z chorym i jego rodziną z zachowaniem intymności. Pytamy o rodzaj dolegliwości, cechy bólu, przebyte choroby, operacje.

Badanie przedmiotowe

Oceniamy stan ogólny chorego, badamy skrupulatnie palpacyjnie: piersi (także u mężczyzn), brzuch, „per rectum”, narządy płciowe (np. 19 letni chłopiec z przerzutem zarodkowego raka jądra do kręgu Th7 przez 4 miesiące nie ujawniał guza jądra), tułów, kończyny (pogrubienie tkanek miękkich i wyczuwalne dotykiem tętnienie nad przerzutem raka nerki).

Badania radiologiczne

Obowiązuje kolejność:

- radiogramy standardowe,
- USG, np. narządów jamy brzusznej, miednicy, kończyn,
- scyntygrafia,
- tomografia komputerowa, także brzucha,
- rezonans magnetyczny,
- arteriografia,
- PET, zwykle dla oceny wyników leczenia.

Badania laboratoryjne

- podstawowe,
- bilans wapniowo-fosforowy,
- poziom fosfatazy zasadowej we krwi,
- ukierunkowane na szpiczaka,
- PSA – podejrzenie raka prostaty,
- poziom parathormonu (PTH) we krwi dla wykluczenia bądź potwierdzenia nadczynności przytarczyc,
- powtarzane badania cytologiczne płwociny przy podejrzeniu raka oskrzela
- inne.

adjacent intervertebral discs remain intact. Inflammation, e.g. tuberculosis, is related with a different image where the intervertebral disc and the adjacent parts of the vertebrae are destroyed first.

Outside our Department, most patients were wrongly diagnosed with: “radiculitis”, “rheumatism”, hip arthrosis, painful shoulder syndrome, overloading pain.

THE PROCEDURE OF DIAGNOSING METASTASES AND FINDING THE PRIMARY TUMOUR

We recommend the following actions:

- detailed history,
- physical examination,
- x-ray imaging,
- laboratory tests,
- specialist examinations,
- biopsy.

History

We talk to patients and their families, sometimes more than once, respecting their privacy. We ask them about their symptoms, pain characteristics, past diseases, operations.

Physical examination

We evaluate the patient's general condition; we examine the following organs thoroughly by palpation: breasts (also in men), abdomen, “per rectum”, genitals (e.g. a 19-year-old boy with a metastasis of testicular embryonal carcinoma to the Th7 vertebra had not revealed a testicular tumour for 4 months), trunk, limbs (a thickening of the soft tissues and palpable pulsation over a metastasis of kidney cancer).

X-ray imaging

The following order of examinations should be respected:

- standard radiograms,
- ultrasound examination, e.g. abdomen, pelvis, limbs,
- scintigraphy, computed tomography, including abdominal,
- magnetic resonance,
- arteriography,
- PET, usually to evaluate the results of treatment.

Laboratory tests

- routine tests,
- calcium-phosphate balance,
- alkaline phosphatase levels in the blood,
- tests for myeloma,
- PSA – suspected prostate cancer,
- parathormone (PTH) levels in the blood to rule out or confirm hyperparathyroidism,
- repeated cytological tests of sputum when lung cancer is suspected,
- other.

Badania specjalistyczne

- bronchoskopia,
- mammografia,
- kolonoskopia,
- badanie ginekologiczne,
- biopsja prostaty,
- czasami aortonefrografia, bowiem urografia nie ujawnia guza nerki.

Biopsja zmienionej kości

Biopsję wykonujemy przy niepewności rozpoznawania opartego o badania kliniczne i radiologiczne. W Klinice od ponad 30 lat wykonujemy zwykle trepanobiopsję [14].

Wykonaliśmy biopsję u 134 chorych z przerzutami nowotworów do kości.

Histopatolog określa zwykle tylko rodzaj tkanika raka: gruczołowy, płaskonabłonkowy, drobnokomórkowy. Niekiedy może jednak wskazać na rozpoznanie raka nerki czy tarczycy.

Różnicowanie

W ocenie kliniczno-radiologicznej przerzut nowotworu do kości łatwo pomylić ze:

- szpiczakiem,
- osteoporozą (złamanie kręgow),
- naczynnością przytarczyc,
- chłoniakami,
- pierwotnymi nowotworami kości,
- zapaleniami kości (gruźlica, zapalenie plazmocytarne).

WNIOSKI

1. Liczba chorych z przerzutami nowotworów do kości wciąż narasta.
2. Rozpoznawanie rodzaju przerzutu opiera się na kompleksowej analizie wywiadu, badania klinicznego i radiologicznego oraz ukierunkowanych badań dodatkowych.
3. Biopsję (zwykle trepanobiopsję) wykonano tylko u ok. 25% hospitalizowanych chorych.
4. Do oddziałów ortopedyczno-urazowych trafiają najczęściej chorzy z przerzutami raka piersi, nerki i raka oskrzela.
5. Przerzuty umiejscawiają się najczęściej w bliższej części kości udowej, kręgosłupie, kości ramiennej i w kości biodrowej.
6. W obrazie radiologicznym zdecydowanie przeważa typ osteolityczny przerzutu.
7. Złamanie patologiczne stwierdziliśmy u ponad połowy hospitalizowanych chorych.

Specialist examinations

- bronchoscopy,
- mammography,
- colonoscopy,
- gynaecological examination,
- prostate biopsy,
- in some cases aortonephrography because urography does not reveal kidney tumours.

Biopsy of a bone lesion

The biopsy is performed if the diagnosis based on clinical and x-ray examinations is uncertain. At our Department, we have usually performed trepanobiopsy for over 30 years [14].

We performed biopsy in 134 patients with bone metastases.

A histopathologist usually only determines the histopathological type of cancer: glandular, squamous, small-cell carcinoma. However, sometimes he/she can suggest a diagnosis of kidney or thyroid cancer.

Differential diagnosis

In the clinical and radiological evaluation, a bone metastasis can be easily mistaken with:

- myeloma,
- osteoporosis (vertebral fracture),
- hyperparathyroidism,
- lymphomas,
- primary bone tumours,
- bone inflammation (tuberculosis, plasmacytic inflammation).

CONCLUSIONS

1. The number of patients with bone metastases is growing.
2. The diagnosis of the metastasis type is based on a comprehensive analysis of the medical history, clinical and radiological examinations, as well as focused additional examinations.
3. The biopsy (usually trepanobiopsy) has been only performed in about 25% of hospitalised patients.
4. Patients with metastases of breast, kidney and lung cancer are usually admitted to orthopaedics and traumatology departments.
5. The metastases are usually located in the proximal part of the femur, in the spine, humerus or iliac bone.
6. In the x-ray image, the osteolytic type of metastasis clearly prevails.
7. Pathological fracture was seen in more than a half of the hospitalised patients.

Piśmiennictwo

1. Warda E.: Diagnostisch-therapeutisches Vorgehen bei Knochenmetastasen in verschiedenen Altersgruppen. *Zeitschrift für Alternsforschung* 1982, 37/3: 195-197.
2. Warda E.: Przyczyny opóźnień we wczesnym rozpoznawaniu nowotworu. Materiały z Sesji Onkologicznej PAN, str. 23-26, PZWL, Warszawa 1986.
3. Warda E., Piątkowski S.: Kliniczne problemy rozpoznawania i leczenia pierwotnie złośliwych nowotworów narządu ruchu. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.* 1987, 52, (1): 15-20.
4. Mazurkiewicz T.: Rozpoznawanie i leczenie przerzutów nowotworów do kości. Praca doktorska, Lublin 1988.
5. Warda E., Mazurkiewicz T., Gronowska S.: Charakterystyka i rozpoznawanie przerzutów nowotworów do kości. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.* 1990, (3): 231-236.
6. Grabowski M., Sikorski A.: Scyntygrafia kości w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia raka stercza. *Kwart. Ortop.* 1994, 3: 7-10.
7. Warda E.: Zasady kompleksowego rozpoznawania nowotworów i zmian guzopodobnych narządów ruchu. Problemy psychosocjologiczne. *Chir. Narz. Ruchu i Ortop. Pol.* 1996, supl. 1, 61: 11-14.
8. Vanel D., Bittoun J., Tardivon A.: MRI of bone metastases. *Eur Radiol* 1998, 8 (8): 1345-1351
9. Demers L. M., Costa L., Lipton A.: Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000, 88 (suppl 12): 2919-2926.
10. Savelli G., Maffioli L., Maccauro M., Deckere E., Bombardieri E.: Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *The Q J Nucl Med* 2001, 45 (1): 27-38.
11. Antuna Egocheaga A., Lopez Gonzalez M. L., Lobo Fernandez J., Fernandez Bustamante J., Moris de la Tassa J., Cueto Espinar A.: Diagnostic protocol for unknown primary cancers. Review of 157 cases. *An Med Interna* 2002, 19 (8): 405-408
12. Koizumi M., Ogata E.: Bone metabolic markers as gauges of metastasis to bone: a review. *Ann Nucl Med* 2002, 16 (3): 161-168.
13. Eden-Sapir E., Metres U., Mishani E., Lievshitz G.: The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: sup 99m Tc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view spect, sup 18 f-fluoride PET, and sup 18 f-fluoride PET/Ct. *J. Nucl Med* 2006, 47 (2): 287-298.
14. Kamiński J., Warda E.: Przydatność badań biopiecznych w diagnostyce chorób kości. *Chir. Narz. Ruchu. Ortop. Pol.* 1974, 39 (6): 765-771.

References

1. Warda E.: Diagnostisch-therapeutisches Vorgehen bei Knochenmetastasen in verschiedenen Altersgruppen. *Zeitschrift für Alternsforschung* 1982, 37/3: 195-197.
2. Warda E.: Przyczyny opóźnień we wczesnym rozpoznawaniu nowotworu. Materiały z Sesji Onkologicznej PAN, pp. 23-26, PZWL, Warsaw 1986.
3. Warda E., Piątkowski S.: Kliniczne problemy rozpoznawania i leczenia pierwotnie złośliwych nowotworów narządu ruchu. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.* 1987, 52, (1): 15-20.
4. Mazurkiewicz T.: Rozpoznawanie i leczenie przerzutów nowotworów do kości. Ph.D. thesis, Lublin 1988.
5. Warda E., Mazurkiewicz T., Gronowska S.: Charakterystyka i rozpoznawanie przerzutów nowotworów do kości. *Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.* 1990, (3): 231-236.
6. Grabowski M., Sikorski A.: Scyntygrafia kości w rozpoznawaniu i monitorowaniu leczenia raka stercza. *Kwart. Ortop.* 1994, 3: 7-10.
7. Warda E.: Zasady kompleksowego rozpoznawania nowotworów i zmian guzopodobnych narządów ruchu. Problemy psychosocjologiczne. *Chir. Narz. Ruchu i Ortop. Pol.* 1996, supl. 1, 61: 11-14.
8. Vanel D., Bittoun J., Tardivon A.: MRI of bone metastases. *Eur Radiol* 1998, 8 (8): 1345-1351
9. Demers L. M., Costa L., Lipton A.: Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer* 2000, 88 (suppl 12): 2919-2926.
10. Savelli G., Maffioli L., Maccauro M., Deckere E., Bombardieri E.: Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *The Q J Nucl Med* 2001, 45 (1): 27-38.
11. Antuna Egocheaga A., Lopez Gonzalez M. L., Lobo Fernandez J., Fernandez Bustamante J., Moris de la Tassa J., Cueto Espinar A.: Diagnostic protocol for unknown primary cancers. Review of 157 cases. *An Med Interna* 2002, 19 (8): 405-408
12. Koizumi M., Ogata E.: Bone metabolic markers as gauges of metastasis to bone: a review. *Ann Nucl Med* 2002, 16 (3): 161-168.
13. Eden-Sapir E., Metres U., Mishani E., Lievshitz G.: The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: sup 99m Tc-MDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view spect, sup 18 f-fluoride PET, and sup 18 f-fluoride PET/Ct. *J. Nucl Med* 2006, 47 (2): 287-298.
14. Kamiński J., Warda E.: Przydatność badań biopiecznych w diagnostyce chorób kości. *Chir. Narz. Ruchu. Ortop. Pol.* 1974, 39 (6): 765-771.

- Received: 25.04.2006
- Accepted: 25.04.2006
- Published: 15.05.2006