

bien diferenciados con algunas células mesenquimales). 3) Rabdomioblastoma (constituido fundamentalmente por rabdomioblastos en diferentes fases de diferenciación y pocas células mesenquimales pobremente diferenciadas). 4) Rabdomyosarcoma embriona-

rio (constituido por rabdomioblastos de los estadios más tempranos del desarrollo muscular y más abundantes células mesenquimales indiferenciadas). 5) Rabdomyosarcoma alveolar (con mayor proporción de células mesenquimales que el anterior y menor

número de rabdomioblastos primitivos). 6) Rabdomyosarcoma pleomórfico (en él, las células más numerosas son las mesenquimales que se hallan entremezcladas con algunos rabdomioblastos muy primitivos. ■

BIBLIOGRAFIA

ADAMS R.D.: Disease of muscle. Harper and Row N. York. 1979.

BOYD J.D.: Development of striate muscle. The Structure and Function of Muscle. Edited by GH Bourne. New York, Academic Press, 1960, Vol. 1, pp. 63-85.

BUNDTZEN J. and NORBACK, D.H.: The Ultrastructure of Poorly Differentiated Thabdomyosarcomas. Hum Pathol 13:301. 1982.

CHEMNINA L.A., VOLKOV C.N.: Ultrastructure of Thabdomyosarcoma in man. Vopr Onkol 22:37, 1976.

CHEMNINA, L.A.: The Ultrastructural features of rhabdomyosarcomas of soft tissues. Arkh Patol 41 (11):13, 1979.

DESSOUKY, D.A., and HIBBS, R.G.: 1965. An electron microscope study development of the somatic muscle of the embryo. Am. J. Anat. 116:523.

ENZIGER, F. y WEISS, S.: Soft. tissue tumors. The C.V. Hossby Company, 1983.

FISCHMAN, D.: An electron microscope study of myofibril formation in embryonic chick skeletal muscle. The Journal of Cell Biology. 557 (32), 1967.

FREEMAN, A.I., JOHNSON, W.W.: A comparative study of childhood rhabdomyosarcoma and virus-induced rhabdomyosarcoma in mice. cancer Res 28:1.490, 1968.

HAY, E.D.: 1963. The fine structure of differentiating muscle in the salamander tail Z. Zellforsch. 59:6.

HAJDU, S.I.: Pathology of soft. Tissue Tumors, leo and Febiger. Philadelphia, 1979.

HOLTZER, H., MARSHALLA, J.M., and FINCK, H.: 1957. An analysis of myogenesis by the use of fluorescent antimyosin. J. Biophys. Biochem. Cytol. 3:705.

HENDERSON, D.W., RAVEN, J.L., POLLARD, J.A., et al: Bone marrow metastases in disseminated alveolar rhabdomyosarcoma: case report with ultrastructural study and review. Pathology 8:329, 1976.

HORN, R.C.: Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: A clinicopathological study of 39 cases. Cancer 11:181, 1958.

MORALES A.R., FINE, G., HORN, Jr.: Rhabdomyosarcoma: an ultrastructural appraisal. Pathol Annul 7:81, 1972.

PRZYBYLSKI, R.J., and BLUMBERG: 1966. Ultrastructural aspects of myogenesis in the chick. Lab. Invest. 15:836.

PRICE, H.M., HOWES, E.L., and BLUMBERG, J.M.: 1964. Ultrastructural alterations in skeletal muscle fibers injured by cold. II Cells of the sarcolemmal tube: Observations on "discontinuos" regeneration and myofibril formation. Lab. Invest. 13:1.279.

KRAEVSKY, N.A., RAIKHLIN, N.T., YAGUBOV, A.S.S., et al: Electron microscopy in differential diagnosis and prognostic evaluation of muscular tissue tumors. Arkh Patol 41 (12):3, 1979.

KONRAD, E. et al: Extracardiac Thabdomyoma report of different types with light microscopic and ultrastructural studies. Cancer 49:898, 1982.

RAKOV, A.I.: Malignant rhabdomyoblastoma of the skeletal musculature. Am J Cancer 30:455, 1937

REDDICK, R.L. et al: Malignant soft tissue tumor. An electromicroscopic study. Hum. Path. 10:327, 1979.

SIMHA M. et al.: Postauricular fetal rhabdomyoma: Light and electronmicroscope study. Hum. Path. 13:673, 1982.

TELLO, J.F.: Genesis de las terminaciones nerviosas y sensitivas en el sistema locomotor de los vertebrados superiores. Histogenesis muscular. Trab. Lab. Invest. Biol. Madrid. 15.101. 1917.

VAN BREEMAN, V.L.: Myofibril development observed with electron microscope. Anat. Record. 113, 179, 1952.

VARTIO, T. et al.: Thabdomiosarcoma of the ecephagus. Light and electronmicroscopic study of a rare tumor. Virchows Arch. 386.357, 1980.

WALKER, S. et al.: Electron microscope study of the sarcoplasmic reticulum at the Z line level in skeletal muscle fibers of fetal and newborn rts. J. Cell. Biol. 39.469, 1968.

Metástasis óseas del carcinoma pulmonar

Fernando Santonja Medina *
 Jesús Pérez Pujalte *
 Manuel Clavel Sainz **

RESUMEN

Se realiza un estudio de las metástasis esqueléticas del carcinoma pulmonar sobre un total de 31 enfermos de todos los pacientes aquejados de dicho tumor que habían sido diagnosticados, tratados y realizado su control evolutivo en este Centro Sanitario de Murcia. La elección de estos pacientes se ha basado en tener recogido una serie de parámetros que se analizan a lo largo del trabajo, llegando a la conclusión que casi 2/3 de los pacientes presentaban metástasis esqueléticas.

SUMMARY

Up to two thirds of lung carcinoma patients had skeletal metastatic involvement, as reveals a study performed on a 31 patient sample selected according to different parameters by the authors.

INTRODUCCION

EL carcinoma pulmonar o broncogénico por unciarse casi siempre en los bronquios (95% de los casos), es hoy uno de los cánceres más frecuentes. En EE.UU. motiva más de 80.000 fallecimientos por año, produciendo también cerca del 20% de la letalidad cancerosa del varón. Se ha llegado a calcular que en el mundo, en cada minuto, fallece un canceroso pulmonar y sólo en Inglaterra sucumben 16.000 personas por año. En los últimos decenios ha aumentado mucho su incidencia.

Es un tumor con una gran latencia clínica y se admite que a veces tarda mucho en desarrollarse y dejar de ser subclínico (5 y 10 años). Por desgracia, no rara vez la sintomatología clínica del cáncer bronquial se manifiesta a través de la metástasis, siendo precisamente ellas la causa de muerte en el enfermo canceroso, más que a consecuencia de su tumor primitivo. Debido a ésto, es obvio, la importancia que tiene para la supervivencia y el diagnóstico del enfermo portador de un carcinoma dos aspectos:

- a.—El diagnóstico de la lesión metastásica lo más precoz posible.
- b.—Estudio y control evolutivo de las metástasis, valorando la posibilidad de aparición de nuevas metástasis que pueden cambiar el pronóstico y el criterio terapéutico.

La importancia de las metástasis en el cáncer broncopulmonar radica en su alta frecuencia, ya que se encuentra en tercer lugar después de las metástasis óseas del carcinoma de mama y próstata (1,17), habiendo aumentado estadísticamente las metástasis óseas por carcinoma pulmonar de un 28,7% en 1948 a un 33,5% en 1974 (5).

La bibliografía consultada (1 a 19) se ha referido a la problemática de las metástasis en general, y no hemos encontrado ninguna publicación espe-

cífica sobre las metástasis óseas por cáncer broncopulmonar, motivo por el que realizamos la presente aportación.

MATERIAL Y METODOS

Se realiza un estudio de las metástasis esqueléticas del carcinoma pulmonar, revisándose a todos los pacientes aquejados de dicho tumor que habían sido diagnosticados, tratados y realizado su control evolutivo en nuestro hospital, viéndose muy disminuido el número de pacientes estudiados, por la falta de las exploracio-

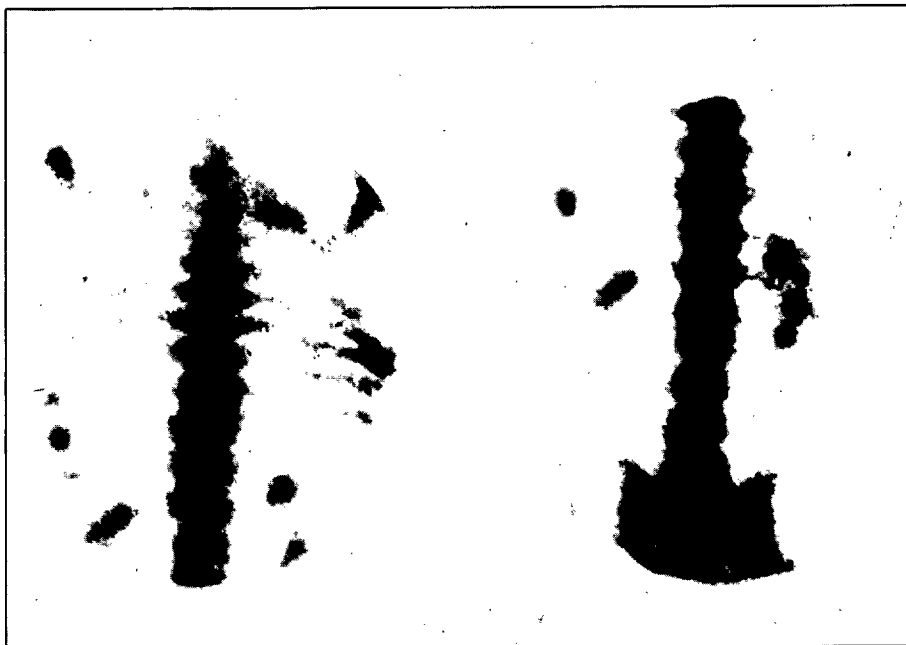


Fig. 1. Múltiples focos hiperactivos gammagráficos localizados en columna dorso-lumbar, sacroiliacas y costillas. También se aprecia la acumulación del contraste a nivel renal.

(*) Alférez Médico de I.M.E.C. Grupo Logístico XXXII (Brig. Inf. Motorizada). Cartagena

(*) Teniente Médico de Complemento Grupo Logístico XXXII (Brig. Inf. Motorizada). Cartagena

(**) Jefe del Servicio de Traumatología y Ortopedia de la Ciudad Sanitaria "V. de la Arrixaca". Murcia Junio-1984.

nes preestablecidas para diagnosticar las metástasis en los huesos. Con el presente estudio intentaremos exponer que métodos, según nuestra experiencia personal, son los más útiles para diagnosticar PRECOZMENTE las metástasis óseas en la práctica diaria.

Los parámetros analizados son la fecha del diagnóstico del carcinoma pulmonar con su comprobación anatómo-patológica (A-P); la fecha del diagnóstico de las metástasis óseas mediante exploraciones gammagráficas; estudios radiográficos; y la sospecha de las metástasis mediante los valores del laboratorio que traducen el metabolismo óseo, calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas. Así los parámetros relacionados son las fechas del diagnóstico:

a.—Histológico del tumor primitivo con la del diagnóstico gammagráfico de las metástasis.

b.—Histológico del tumor primitivo con la del diagnóstico radiográfico de las metástasis.

c.—Histológico del tumor primitivo con la de la sospecha de las metástasis por el incremento de las fosfatasas alcalinas.

d.—Por exploraciones gammagráficas con la de los estudios radiográficos de las metástasis.

Para la realización de las exploraciones gammagráficas se ha empleado como trazador el Difosfonato de estaño marcado con Tc-99 metaestable, a dosis de 740 MBq. (20 mCi.), realizándose la exploración dos horas después de la inyección del trazador previa micción del enfermo, con el fin de obviar la actividad de la vejiga secundaria a la eliminación urinaria del tecnecio y que pudiera enmascarar la posible patología pélvica.

En la elección del trazador seguimos el criterio de la mayoría de los autores al utilizar el Difosfonato-Tc-99m, ya que, junto con los pirofosfatos, presenta unas excelentes características fisiopatológicas de incorporación al hueso como indicador de la cristalización, fijándose al cristal de hidroxiapatita o concentrándose en la atmósfera iónica circundante al cristal óseo, mientras que el Tecnecio-99 metaestable ofrece una energía gamma débil, de 240 Kev, inmejorable para la detección por los equipos habituales y que, junto a su vida media corta de 6 horas, provoca escasa irradiación al enfermo lo que posibilita la repetición de los estudios sin riesgos para el paciente. Nuestro equipo detector es una Gammacamara Picker, modelo 4/15, dotada de un sistema Hole-Body móvil que permite la realización de estudios de cuerpo entero, conectada a un sistema múltiple de recogida de imágenes.

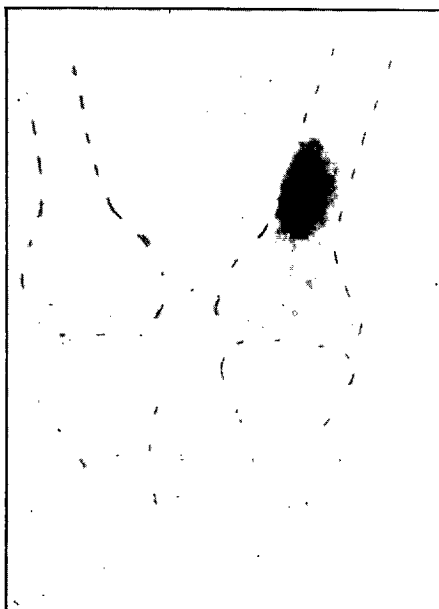


Fig. 2. Gammagrafía de ambas rodillas. Gran foco hiperactivo en cara interna de fémur, a nivel de la unión del tercio medio con el tercio inferior. Se han puntuado los márgenes esqueléticos para identificar la zona representada.

El total de enfermos que tenían recogidos los parámetros anteriormente citados y sobre los que se ha realizado el presente estudio, es de TREINTA Y UNO, siendo sus carcinomas de origen epitelial (Recordamos que los tumores de origen epitelial son el 91% del total de tumores pulmonares, de estos un 90% son carcinomas broncogénicos y un 1% carcinomas alveolares)



Fig. 3. Rx. A-P de fémur. Lesión osteolítica en cara interna de fémur que adelgaza, abomba y rompe la cortical, situada a nivel de la unión del tercio medio y tercio inferior.

TABLA I

CARCINOMAS BRONCOGENICOS	
★ Carcinoma epidermoide	55%
★ Adenocarcinoma	20%
★ Carc. Indifr. de Cels grandes	20%
★ Carc. Indifr. de Cels pequeñas en granos de avena (oat cell)	10%

El número de nuestros enfermos en relación con el tipo histológico al que pertenecen queda reflejado en la tabla II.

TABLA II

★ Carcinoma epidermoide	12
★ Adenocarcinoma	11
★ Carc. en granos de avena	4
★ Carcinoma Alveolar	1
★ No clasificados	3
TOTAL	31

Con los datos obtenidos se procedió a su procesamiento estadístico mediante el método de PROBABILIDAD TOTAL, realizándose los siguientes cálculos:

$$\text{Media.} - T = \frac{T_i}{N}$$

$$\text{Varianza.} - V = \frac{(T_i - T)^2}{N}$$

$$\text{Desviación Típica.} - D = \sqrt{V}$$

Siendo N=nº de pacientes; T_i=tiempos; x=media del tiempo.

También se estudió el **intervalo de confianza**, mediante el método de STUDENT:

$$x - t_{\alpha} \cdot \frac{D}{\sqrt{N-1}} \leq \mu \leq x + t_{\alpha} \cdot \frac{D}{\sqrt{N-1}}$$

Los coeficientes de Student —t— se han puesto para un coeficiente de confianza de 0'90. Pueden ser consultados en una tabla de Student para t=0'10.

Para el cálculo de probabilidades:

$$P(A) = \sum_{i=1}^n P(T_i) \cdot P(A/T_i)$$

T_i: se mide en meses.

RESULTADOS

Seguidamente vamos a exponer las tablas que reflejan el tiempo que tarda en diagnosticarse las metástasis óseas con respecto al cáncer broncopulmonar, y el número de casos existentes en cada grupo.

TABLA III	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer broncopulmonar hasta la evidencia de metástasis óseas mediante exploraciones gammagráficas.	
Tiempo	Nº casos
— Previo	2
— Simultáneo	20
— 1º - 6º mes	6
— 7º - 12º mes	2
— 1 año	1

Se observa como en casi 2/3 de los pacientes estudiados presentan metástasis óseas simultáneamente al diagnóstico del tumor primitivo. Hay que resaltar que la gran mayoría de las metástasis esqueléticas según se aprecia en la tabla III se diagnostican en los seis primeros meses de conocido el proceso tumoral, encontrando sólo un caso que apareció después de 37 meses de conocido el cáncer pulmonar. Por último, hemos encontrado dos pacientes en los que se diagnosticó previamente la metástasis al carcinoma.

TABLA IV	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer broncopulmonar hasta la evidencia de metástasis óseas mediante estudios radiográficos.	
Tiempo	Nº casos
— Previo	3
— Simultáneo	6
— 1º - 6º mes	2
O	
— No. Rxs de 1es. (+) por la gammagrafía	9
Rxs negativas	8
No Rxs	3
TOTAL	31

En la tabla IV lo que más llama la atención son los pocos pacientes con estudios radiográficos válidos para diagnosticar el proceso metastásico, produciéndose éste sólo en 11 pacientes, en seis de los cuales se diagnosticaron las metástasis simultáneamente al tumor primario; dos en el primer trimestre consecutivo al diagnóstico al proceso neoplásico y ningún otro posteriormente; en tres pacientes se les visualizó sus lesiones óseas previamente al diagnóstico del carcinoma pulmonar. El resto de los pacientes sin evidencia de lesiones metastásicas en sus radiografías ha sido debido a dos motivos: uno de ellos es por no estar correlacionados los estudios gammagráficos con los radiográficos, es decir, por no tener radiografías de las zonas hiperactivas precisadas por la gammagrafía (9 pacientes); y el otro si existían radiografías de las zonas hiperactivas pero todavía no se evidenciaban radiográficamente las metástasis (Rx negativas en 8 pacientes).



Fig. 4. Rx Lateral de cráneo. Lesiones osteolíticas en región occipital y en parieto-frontal.

En la tabla V se observa una tónica muy similar a la acontecida con las exploraciones gammagráficas ya que nos encontramos aumentos de los niveles de fosfatasas alcalinas paralelos a las positividades gammagráficas, es decir, que al mismo tiempo que presentan las exploraciones gammagráficas positivas, suelen presentar en sus analíticas rutinarias aumento de los niveles de fosfatasas alcalinas. En los que no hemos encontrado ninguna correlación es o por falta de analítica (3 casos) o que las registradas estaban dentro de los límites normales (8 casos).

Las determinaciones analíticas estudiadas que nos refieren el metabolismo óseo, son sobre todo, los niveles en sangre de fosfatasas alcalinas, cuyos valores normales para nuestro laboratorio es de 33-105 milunidades por mililitro (m.U./ml.), habiéndose llegado a encontrar cifras por encima de 1.400 m.U./ml. También se procedió a estudiar los niveles de calcio y

TABLA V	
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del cáncer broncopulmonar hasta la sospecha de metástasis óseas por el aumento de las fosfatasas alcalinas.	
Tiempo	Nº casos
— Previo	1
— Simultáneo	15
— 1º - 6º mes	3
— 7º - 12º mes	0
— 1 años	1
O	
— No alter. registradas	8
— No analítica	3
TOTAL	31

fósforo, observándose un sólo paciente con hipercalcemia y ligeras hipofosfatemias en tres ocasiones. En el resto de las analíticas las cifras estaban comprendidas dentro de los límites normales.

Para facilitar la integración de las citadas tablas entre si, por último, vamos a intentar correlacionar las metástasis óseas de cada tipo histológico con el tiempo que se tardó en diagnosticarlas respecto al tumor primitivo.

TABLA VI	
PRECOCIDAD DOAGNOSTICA DE LAS METASTASIS OSEAS SEGUN TIPO HISTOLOGICO..	
★ Carcinoma epidermoide	
— Previo	1
— Simultáneo	6
— 1º - 6º mes	5
TOTAL	12
★ Adenocarcinoma	
— Previo	4
— Simultáneo	2
— 1º - 6º mes	3
— 7º - 12º mes	2
TOTAL	11
★ Carcinoma indiferenciado (Oat Cell)	
— Simultáneo	4
TOTAL	4

Por último vamos a referir los resultados obtenidos del procesamiento estadístico pero sólo para las exploraciones gammagráficas, ya que, referente a los estudios radiográficos no es fiable por la falta de gran parte de dichos estudios.

GAMMAGRAFIA:

* Probabilidad de diagnosticar las metástasis óseas una vez conocido el diagnóstico histológico, mediante la realización de exploraciones gammagráficas 0,939

* Medidas de dispersión:

- Media 3,06 meses
- Desviación típica 7,26 meses
- Rango de la tabla 39,00 meses
- Intervalo de confianza
0,87 < μ < 5,24

COMENTARIOS

Las metástasis óseas por carcinoma de pulmón son de gran importancia práctica por dos aspectos: el primero por su frecuencia, ya que es el tercero en originar metástasis óseas después de los carcinomas de mama y próstata; el segundo, por la precocidad de aparición de las metástasis, ya que la mayoría de sus metástasis se diagnosticaron simultáneamente al tumor primitivo, siendo el máximo tiempo que se tardó en evidenciar el proceso metastásico de 39 meses.

Otro aspecto a tener en cuenta, son los casos en que estaban patentes las metástasis en las exploraciones gammagráficas y estudios radiográficos previo al diagnóstico y conocimiento del tumor primitivo. En nuestro estudio encontramos CINCO pacientes con estas características, tres de ellos diagnosticados por estudios radiográficos y dos por exploraciones gammagráficas. Ante esta situación tenemos que tener en cuenta dentro de la patología tumoral, que el concepto de la metástasis ósea como "tumor primario", desde el punto de vista clínico, se produce cuando la metástasis es el motivo de visita del enfermo al médico. Entonces, única y exclusivamente a estas metástasis óseas se les llama "tumor primario". Posteriormente, cuando se diagnostica histológicamen-

te el tumor productor de dichas metástasis, el concepto de las metástasis como tumor primario desaparece, pasando a ser simplemente una lesión ósea secundaria (metástasis).

Tras el análisis estadístico, el método de mayor utilidad para el diagnóstico de las metástasis esqueléticas en el cáncer broncopulmonar es la realización de gammagrafía, ya que su probabilidad de diagnosticar las metástasis una vez conocido el diagnóstico histológico es de 0,939, siendo en cambio de 0,408 mediante la realización de estudios radiográficos. Esta marcada diferencia de uno a otro método respecto a su probabilidad diagnóstica es debido en los casos RX negativa, posiblemente por la mortalidad tan precoz del carcinoma pulmonar, por ser lesiones osteolíticas que precisan un tamaño como mínimo de 1,5 a 2 cms para ser visibles y en cambio gammagráficamente se visualiza mucho más precozmente al ser visibles lesiones con un diámetro como mínimo superior a 2 mm.

En lo referente a las determinaciones analíticas, de las cuales, quien más valor posee son los valores de las fosfatasas alcalinas pero parecen estar más relacionados con el proceso de destrucción óseo, más que con el tipo de metástasis. Estos valores nos sirven más como sospecha del proceso tumoral secundario que como método diagnóstico de dichas metástasis óseas.

CONCLUSIONES

1º. Destaca el que en casi 2/3 de los pacientes presentaban metástasis esqueléticas diagnosticadas simultáneamente al carcinoma pulmonar, mediante exploraciones gammagráficas, estudios radiográficos o ambos a la vez. Por tanto preconizamos la realización de exploraciones gammagráficas a los enfer-

mos diagnosticados de carcinoma pulmonar, para así poder diagnosticar dichas metástasis y tratar antes si procede el proceso tumoral.

- 2º. En CINCO de los 31 pacientes revisados, se diagnosticó previamente las metástasis al carc. pulmonar, DOS de ellos por gammagrafías y TRES por radiografías, conociéndose la existencia de estos últimos al estudiar su evolución retrospectivamente, ya que no poseían gammagrafías anteriores. Por tanto, se aconseja la realización de gammagrafía ante la sospecha de la existencia de metástasis óseas aún sin diagnóstico del proceso tumoral.
- 3º. Debido a las mínimas molestias que ocasiona la realización de las exploraciones gammagráficas, también aconsejamos la realización de dichas pruebas cada seis meses, como protocolo del seguimiento de las metástasis óseas y así obtener un mejor conocimiento del proceso metastásico.
- 4º. Los estudios radiográficos se deben limitar a realizarlos sobre aquellas zonas que hayan sido gammagráficamente positivas, es decir, solicitar RXs. focales de las zonas hiperactivas. No creemos en la realización de mapas óseos radiográficos para el diagnóstico precoz debido a las características osteolíticas de las metástasis y a las localizaciones diferentes de las englobadas en el mapa óseo.
- 5º. Por último se observa que de los cinco casos diagnosticados sus metástasis previamente al carcinoma pulmonar, CUATRO de ellos son adenocarcinomas, y que todos los carcinomas anaplásticos (oat cell) presentan simultáneamente el diagnóstico de sus metástasis al tumor primitivo. ■

BIBLIOGRAFIA

<ol style="list-style-type: none"> 1. BARZD, D.: "Skeffonsstatische Untersuchungen der metastasierung der Mahgmen Geschwülste des weiblichen Genitale". Med. Dipl. Arbeit. Dresden, 1974. 2. BESSLER, W.; GARCIA, J.: "Diagnosis of bone tumors by physical methods". In bone and Tumors. pág. 132-146. 3. CABALLERO, C.: "Diagnóstico de metástasis en esqueleto en las neoplasias de mama mediante gammagrafía ósea de cuerpo completo con mtc-MDP. Correlación con radiología y pruebas de laboratorio". Oncología S/S pág. 33-40; 1982. 4. CLAVEL, M.: "Estudio de los tumores óseos con isótopos radioactivos". Rev. Ortop. Traum. 20/1, pág. 29-44; 1976. 5. DONATH, T.; COURVOISIER, B.: "Bone and Tumors". Third Symposium CEMO. Hans Huber Publishers, Bern, 1980. 6. DUPARC, J.; DECOULX, J.: "Le traitement des 	<ol style="list-style-type: none"> metastases osseuses". Masson, ed. Paris, 1976. 7. FINN, SD.; LARSON, E.B.; RUDD, T.R.; NELP, W.B.: "Clinical use of radionuclide bone imaging in a University Medica Center". J.A.M.A. 248/4; pág. 439-442; 1982. 8. GALASKO, C.S.B.: "The detection of Skeletal metastases". In Bone and Tumors. pág. 147-153. 9. KIRCHNER, P.T.; SIMON, M.A.: "Radioisotopic evaluation of Skeletal Disease". Current Concepts Review. J.B.J.S. 63-A 673-681; 1981. 10. LACOUR, J.; GENIN, J.: "Generalitates en le traitement des metastases osseuses". Les Metastases Osseuses en Carcinologie. pág. 3-22. 11. LEVY, R.N.: "Metastatic Disease of bone". Clin. Orthop. 169, 2-3, 1983. 12. MYERS, W.P.L.: "Hipercalcemia in neoplastic disease". Avch. Surg. 80-308; 1960. 	<ol style="list-style-type: none"> 13. OYAMADA, H.; TERUI, S.; FUKUMA, H.: "Clinical Significance of abnormal accumulations found in the vertebrae on the Bone Scintigram of Cancer Patients". JPN TOHOKUJ. 130/4; pág. 341-352, 1980. 14. PEREZ, R.: "Scintigraphie du squelette et metastase osseuses". Le traitement des metastases osseuses. pág. 39-46. 15. POWELS, T.J.; GAZET, J.C.; FORD, M.T.; MILAN, J.; COOMBES, R.C.: "Early detection and monitoring of secondary bono tumors". In Bone and Tumors. pág. 105-108. 16. SZYMENDERA, J.: "Bone Mineral Metabolism in Cancer Recent results". In Cancer Research, Springer. Verlag, New York, 1970. 17. WALTER, H.E.: "Krebmetasten". Verlag Benno Schwabe, Basel, 1948. 18. WOORDAD, H.Q.: "Changes un blood chemistry associated with carcinoma metastatic to bone". Cancer. 12-19; 1953.
--	--	--