

Pacient s metastatickým procesem ve skeletu nejasné etiologie

MUDr. Mária Majerníková, MUDr. Jan Sedláček, MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení, Nemocnice Znojmo, p. o.

Ložiskové postižení skeletu je možným projevem generalizace řady nádorových onemocnění. V mnoha případech je ložiskový proces ve skeletu diagnostikován v době, kdy není zjevný primární tumor. Úkolem lékaře je pak urychleně zjistit, zdali se jedná o proces benigní či nikoliv, diagnostikovat primární proces a dle toho pak stanovit další postup terapie. Pátrání po příčině ložiskového procesu skeletu, případně po primárním tumoru, je v běžné praxi často v rukou internisty. Pracoviště klinické onkologie nemusejí disponovat dostatečnou kapacitou pro komplexní došetřování všech nově zjištěných ložisek skeletu, jejichž povaha nemusí být iniciálně vždy jednoznačná. Proto je podle názoru autorů v těchto případech úloha internisty jako diagnostika významná. V našem článku představíme celkem šest kazuistik pacientů, kteří byli pro nejasný ložiskový proces ve skeletu vyšetřováni na našem pracovišti v roce 2014. V souladu s literárními údaji byly zastoupeny nádory ledvin, mnohočetný myelom, chondrosarkom a v jednom případě nebylo origo maligního procesu nalezeno.

Klíčové slova: metastázy, osteolýza, zobrazovací metody.

Patient with metastatic process in the skeleton of unknown etiology

Bearing bone involvement is a possible sign of generalization variety of cancers. In many cases the process of bearing skeletal diagnosed at the time when the primary tumor is not obvious. The task of the physician is quickly to determine whether it is a benign process or not, and diagnosis of the primary process by which then determine the further progress of therapy. The search for causative bearing shell process, alternatively the primary tumor, is often common practice in the hands of internist. Departments of Clinical Oncology do not have to have sufficient capacity for complex treatment all of newly discovered deposits skeleton whose nature does not have to be always initially clear. Therefore, in the opinion of the authors in these cases, the role of internist as a significant diagnosis very important.

In our article, we introduce six case reports of patients who were bearing the ambiguous process of investigation of the skeleton in our department in 2014. In accordance with the literature data were represented kidney tumor, multiple myeloma, chondrosarcoma, and in one case there was found Origo malignant process.

Key words: metastasis, osteolysis, imaging methods.

Úvod

Kost je mineralizovaná pojivová tkáň, která tvoří vnitřní konstrukci organismu a slouží jako opora těla. Podléhá celoživotní přestavbě, její struktura závisí na rovnováze mezi činností dvou základních kostních buněk, a to osteoblastů, které kostní matrix produkují, a osteoklastů, které kostní tkáň odbourávají. Porucha rovnováhy kterýmkoliv směrem vede k poruše kostní struktury

a vzniku ložisek v ní, a to ložisek osteolytických, osteoplastických a smíšených.

Nejčastěji se v případě nejasného ložiska ve skeletu jedná o metastázu nádorového onemocnění či projev hematologické malignity, a to ve více než 80 %, z toho asi 1 % tvoří primární kostní nádory. 5–10 % procesů je benigního charakteru a v 5–10 % procentech se etiologie neobjasní ani při autopsii.

Metastázy jsou možným projevem generalizace a komplikací řady nádorových onemocnění. Výrazně zhoršují kvalitu života pacientů svými projevy. Nejčastějším projevem bývá bolest, která je špatně lokalizovaná, klidem neustupuje, spíše naopak. Velké množství pacientů udává velké bolesti hlavně v čase nočního klidu. Při postižení dostatečného rozsahu kosti jsou komplikovány kostními příhodami, dochází k patologickým

frakturám a následně ke kompresi míchy a míšních nervů. Právě bolest a neurologický deficit jsou důvody prvního kontaktu pacienta a lékaře. K neurologickým deficitům může dojít dvěma způsoby, útlakem kostními úlomky při fraktuře, nebo infiltrací nervové tkáně samotnou metastázou. Časté jsou příznaky spojené s hyperkalcemií, která vzniká uvolňováním kalcia z kostí do oběhu – anorexie, polyurie, dehydratace, postupně se rozvíjející emoční labilita, srdeční arytmie a selhání. V případě postižení velké části skeletu mohou vlivem útlaku krvevody způsobit pancytopenii (1–10).

Predilekčním místem pro usazení se maligních buněk a tvorby metastáz je vzhledem k výraznému cévnímu zásobení červená kostní dřev. Proto nejčastější výskyt kostních metastáz je ve skeletu vázán právě na její výskyt. Tj. 80 % metastáz se nachází v osovém skeletu, z toho 70 % v hrudní páteři, 20 % v lumbosakrální krajině a 10 % v krční. Zbýlých 20 % najdeme v pánevních kostech, žebrech, lebce a proximálních částech dlouhých kostí (7).

Nejčastějším maligním onemocněním s ložisky ve skeletu (i když se nejedná o metastázu v pravém slova smyslu, ale o lokalizaci procesu) je mnohočetný myelom (cca 70–95 %), četné skeletální metastázy mají karcinom prsu a prostaty (cca 65–75 %), karcinom plic (30–40 %), ledvin (20–25 %), štítné žlázy (60 %) a M. Hodgkin (> 25 %) a Non-Hodgkinské lymfomy (10 %) (6, 7).

Do skeletu metastazují i nádory gastrointestinálního traktu (jícen, žaludek, kolorektum), avšak pacienta většinou přivedou k lékaři jiné potíže související právě s postižením trávicího traktu, častokrát ještě před diseminací maligního procesu. Proto této nádory nepatří do skupiny těch, které jsou diagnostikovány primárně přes kostní metastázy. Stejně tak gynekologické nádory a maligní melanom. Zcela raritním nádorem, který však téměř vždy metastazuje do skeletu, je angiosarkom srdce.

Kazuistika 1

61letá pacientka byla vyšetřena pro několik dní trvající výrazné bolesti levostranných žebér a zad, bez anamnézy úrazu a bez výraznějšího efektu na běžná analgetika. Na rentgenologickém (RTG) snímku byla komprese těl sedmého a dvanáctého hrudního obrátle a prvního bederního, fraktura pátého žebra v osteolytickém terénu, projasnění bylo i v šestém, osmém a de-

vátém žebře. Mnohočetná osteolytická ložiska ve skeletu potvrdilo i CT (computed tomography) vyšetření lumbosakrální páteře (obrázek 1), a mnohočetný nález zvýšeného metabolického obratu byl přítomen i na scintigrafickém vyšetření skeletu.

Při fyzikálním vyšetření nebyla kromě systolického šelestu žádná jiná patologie. Pacientka se léčila pro hypotyreózu a hypercholesterolemii, byla heterozygot pro mutaci protrombinu a v minulosti podstoupila laparoskopickou cholecystektomii. V medikaci měla statin a substituci hormonů štítné žlázy, dle potřeby ještě intermitentně analgetikum, byla kuřačka, bez pozitivní rodinné anamnézy na onkologické onemocnění.

Z laboratoře vybočovalo kalcium, které bylo opakovaně nad referenční rozmezí (2,22–2,65 mmol/l), byl deficit imunoglobulinů IgA (0,58 g/l) a IgM (0,34 g/l), pozitivita beta-2-mikroglobulinu (2,29 a 3,89 mg/l) suspikovala podezření na hematologickou malignitu.

Avšak v krevním obrazu byla přítomna jenom mírná anémie (hemoglobin 105–121 g/l, Erytrocyty $0,32\text{--}0,37 \cdot 10^{12}/l$) a trombocytopenie ($123\text{--}188 \cdot 10^9/l$), v rámci bílé krevní řady byl krevní obraz bez významné patologie.

Zobrazovací vyšetření (RTG snímek srdce a plic, ultrazvukové vyšetření břicha (UZ), CT vyšetření břicha a malé pánve, mammografické a ultrazvukové vyšetření prsou, gastroscopické (GFS) vyšetření, UZ a histologické vyšetření štítné žlázy a gynekologické vyšetření nepřinesly výsledek ve smyslu nálezu tumorózního procesu.

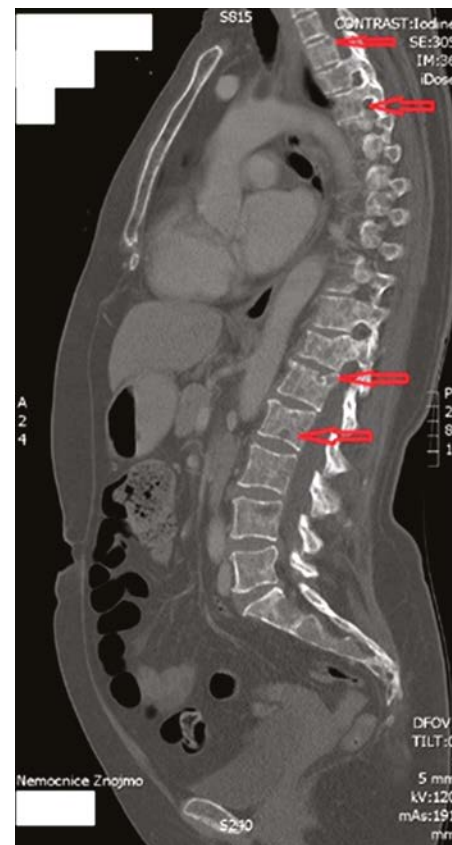
Proto byla provedena i přes negativní nález elektroforézy bílkovin sternální punkce, opět s nepřítomností plazmatických buněk. Paraprotein nebyl nalezen ani při flowcytometrickém vyšetření (FCM), byly ale přítomny kapetařetězce v séru, dle FCM byla přítomna klonalita kappa plazmatických buněk a Bence-Jonesova bílkovina v moči.

To vše spolu s přítomností anémie, hyperkalcemie a osteolytických ložisek skeletu pomohlo stanovit diagnózu mnohočetný myelom.

Kazuistika 2

68letý pacient měl pro dlouhodobé bolesti v bederní oblasti a izolovanou elevaci alkalické fosfatázy (2,68 $\mu\text{kat/l}$) provedenu scintigrafii skeletu s přítomnými mnohočetnými patologickými ložiskovými změnami žebér pravého hemitoraxu a těla třetího bederního obrátle.

Obr. 1. Difúzní osteolytický proces páteře

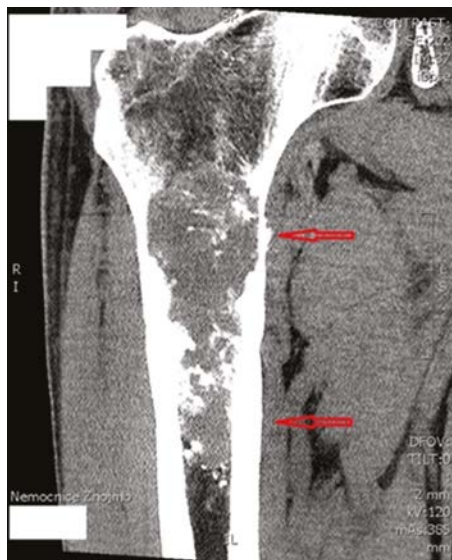


Jednalo se o polymorbidního pacienta s hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční, diabetem, hyperlipidemií, chronickou obstrukční plicní nemocí, chronickou renální insuficiencí CKD (Chronic Kidney Disease) IV. stupně a vertebrogením algickým syndromem.

Pacient měl za sebou již několik operací – amputaci pravé dolní končetiny v bérce a levé dolní končetiny v Chopartově kloubu, operaci obou karotid, cholecystektomii a operaci páteře pro výhřez intervertebrálního disku. Byl nekuřák již čtyřicet let.

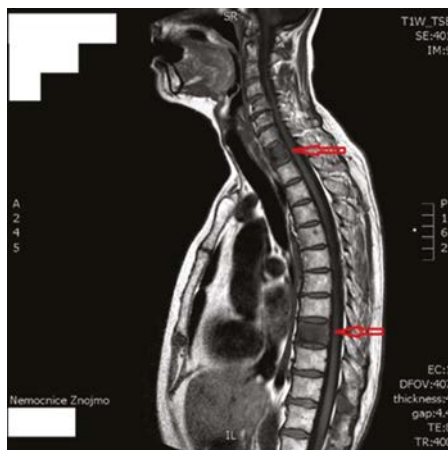
Měl rozsáhlou medikaci, užíval kličkové diuretikum, beta-blokátor, ACE-inhibitor, kyselinu acetylsalicylovou, vasodilatans, inhibitor protonové pumpy, statin, bronchodilatans, krátkodobý a dlouhodobý inzulin, antiemetikum, anxiolytikum a antidepresivum, analgetika ze skupiny opioidů a po dobu hospitalizace jako prevenci trombotické nemoci nízkomolekulární heparin.

I po přeléčení předchozího infektu přetrvávaly stále vyšší známky zánětlivé aktivity (leukocytóza $12,2 \cdot 10^9/l$, vyšší sedimentace FW 70/78 mm, C-reaktivní protein 131,4–199,3 mg/l). V dalším průběhu se postupně rozvinula mírná anémie (Hb 108–115 g/l). Z dostupných onkomarkerů byly PSA (1,2 $\mu\text{g/l}$), TSH (2,65 mU/l) a T4 (15,7 pmol/l) v mezích normy.

Obr. 2. Osteolytický proces v těle obratle L3**Obr. 5.** CT obraz chondrosarkomu pravého femuru-osteolytická formace v kostní dřeni se sklerotickými ostrůvky, přestupující porušenou kortikalis

Jelikož nás dosavadní vyšetření ani laboratoř nenasměrovaly žádným směrem, doplnili jsme pacientovi ještě CT vyšetření hrudníku, břicha a malé pánve, dle kterého vzniklo podezření hned na několik maligních onemocnění: tumor plic (infiltrát podél hlavního bronchu vpravo), pankreatu (suspektní ložisko v oblasti kaudy), nadledviny (suspektně adenom dif. dg. mts) nebo střeva (infiltrát v oblasti báze céka). Byla přítomna i ložiska dvanáctého hrudního až čtvrtého bederního obratle (obrázek 2).

Následný ultrazvuk břicha, punkce pleurálního výpotku, stejně jako kolonoskopické vyšetření byly negativní. Až v cytologii vzorku z bronchoskopického vyšetření byly přítomné suspektní buňky adenokarcinomu. Zdravotní stav pacienta ale neumožňoval další invazivní došetřování, proto origo maligního onemocnění nebylo nalezeno.

Obr. 3. MR obraz metastatického procesu v Th1 a Th9

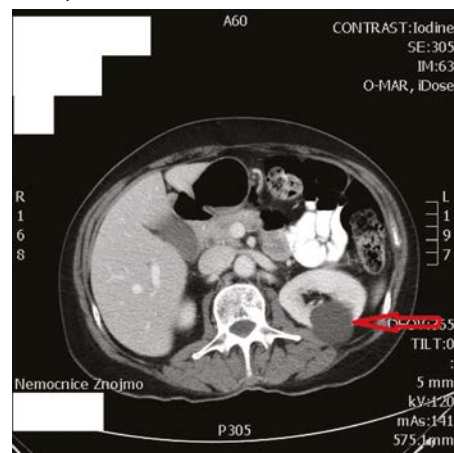
Kazuistika 3

V další kazuistice představíme 60letou pacientku, kterou jsme došetřovali pro přibližně dva měsíce trvající subfebrilie, váhový úbytek a poslední týden i noční pocení a bolesti bederní páteře.

V osobní anamnéze měla pacientka jenom hypertenzi, v minulosti podstoupila operaci stříšek obou kyčelních kloubů, měla totální endoprotézu obou kyčelních kloubů a osteosyntézu pravého bérce. Pacientka byla kuřačka, v rodinné anamnéze byla pozitivita na karcinom žaludku matky. V trvalé medikaci měla pacientka statin, beta-blokátor, antagonistu receptorů angiotenzinu II, analgetikum a diuretikum. V čase přijetí měla nasazeno již druhé antibiotikum.

Přes opakovanou antibiotickou terapii byly v laboratoři opakovaně elevované známky zánětlivé aktivity (CRP 68,6–124,5 mg/l, leukocyty 9,7–14,0 $10^9/l$, sedimentace 86/90 mm a 90/96 mm), byla přítomna lehká anémie (Hb 112–123 g/l), prokalcitonin byl ale v normě (0,02 $\mu g/l$). Ostatní laboratorní parametry byly v mezích normy. Také kultivace moče, sputa, hemokultury a výtěr z krku byly negativní.

Zobrazovací metody (RTG hrudníku, paranasálních dutin s ORL vyšetřením, UZ vyšetření břicha) měly s normální nález. Rentgenologické vyšetření vyloučilo i možný zánět v oblasti implantované kyčelní endoprotézy vlevo. Proto k vyloučení eventuální spondylodiscitidy proběhlo neurologické vyšetření s doplněním magnetické rezonance páteře. Místo spondylodiscitidy však byl diagnostikován mnohočetný metastatický proces hrudních obratlů (1, 4, 5, 9, 11 a 12) (obrázek 3). V následném scintigrafickém vyšetření skeletu byla popsána také další

Obr. 4. CT obraz tumorózního procesu levé ledviny

suspektní ložiska (v hlavici pravého humeru, pánvi a pravé kyčli).

Následně provedená vyšetření – elektroforéza bílkovin, gastroscopie, kolonoskopie a mamografie, kožní vyšetření, UZ štítné žlázy a CT krku – byla zhodnocena jako negativní stran možného maligního procesu.

Definitivní výsledek přineslo až CT vyšetření břicha a malé pánve s nálezem tumorózní expanze dolního segmentu levé ledviny (obrázek 4).

Kazuistika 4

52letý pacient nebyl léčen pro žádnou nemoc, byl bez trvalé medikace, bez pozitivní rodinné anamnézy stran onkologického onemocnění, sice nebyl vyšetřován na našem oddělení, ale jeho došetření proběhlo ve spolupráci s interním oddělením.

Cestou ortopedické ambulance bylo provedeno rtg. vyšetření pravé kyčle pro dlouhotrvající bolesti. V proximální metafýze pravého femuru bylo nepravidelné projasnění, směrem do diafýzy drobná sklerotická ložiska, v dané úrovni periostóza skeletu. Jednalo se o suspektní nález.

V rámci základního biochemického vyšetření měl pacient vstupně zcela normální nález – CRP < 1 mg/l, sedimentace 4/10 mm, tyreoidální soubor (TSH 1,76 mU/l, T4 13,2 pmol/l, T3 4,8 pmol/l), PSA (0,58 $\mu g/l$), také krevní obraz a koagulace byly bez významné patologie. Na naše doporučení byla provedena elektroforéza bílkovin s lehce vyšším albuminem (0,681), což je jenom lehce elevována, nic nevypovídající hodnota, jinak v normě. Vyšetření per rectum bylo negativní, ultrazvuk břicha a prostaty prokázal jenom cysty ledvin, rtg. hrudníku byl negativní, bez významného nálezu bylo i CT vyšetření břicha a malé pánve. CT pro-

Obr. 6. Rtg. obraz osteolýzy pánevních kostí vlevo

ximálního femuru vpravo ukázalo v kostní dřeni osteolytickou formaci se sklerotickými ostrůvky, v místě porušené kortikalis přestupovala masa zevní konturu femuru (obrázek 5). Dle scintigrafie skeletu bylo kromě femuru další ložisko v místě skloubení levé fibuly a tibie. Tumorózní ložisko s infiltrací musculus vastus lateralis potvrdila magnetická rezonance pravého femuru.

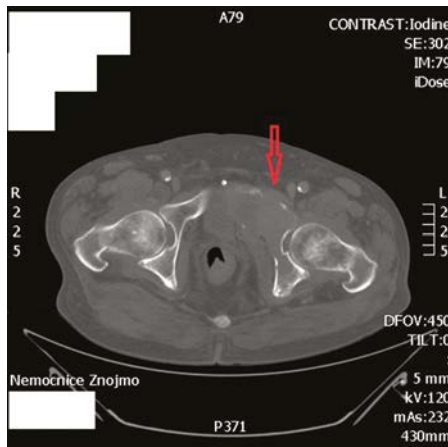
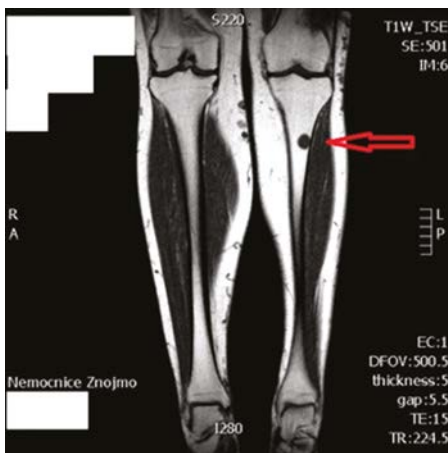
Pacient byl následně přijat na ortopedické oddělení k provedení probatorní excize. Histologie potvrdila ne moc častý primární tumor kosti – dediferencovaný chondrosarkom pravého femuru, high grade, bez nádorové infiltrace kostní dřene.

Kazuistika 5

Muži, 77 let, byl pro asi půl roku trvající bolesti proveden rtg. snímek levé kyčle a pánve a následně i CT vyšetření s nálezem osteolýzy horního raménka stydké kosti vlevo, zasahující až do symfýzy a acetabula (obrázek 6), byla patrna i osteoplastická ložiska vpravo, horní raménko os pubis bylo rozšířené a vyplněné strukturou měkkotkáňové denzity (obrázek 7).

Pacient byl diabetik, hypertonik s hyperlipidemií, měl po prostatektomii před šesti lety pro karcinom, v čase přijetí v remisi. Podstoupil operaci karpálního tunelu vpravo a orchiektomii vlevo pro orchiepididymitidu. V trvalé medikaci měl perorální antidiabetika, diuretikum, ACE-inhibitor, blokátor kalciových kanálů, statin, byl nekuřák, bez pozitivní rodinné anamnézy stran onkologického onemocnění.

V laboratorii byla přítomná lehká anémie (Hb 125 g/l), známky zánětlivé aktivity byly jenom lehce nad normu, nebo zcela v normě – CRP 1,2 mg/l; FW 18/37 mm; leukocyty $12,2 \cdot 10^9/l$. Urologické vyšetření i negativní PSA ($<0,01 \mu g/l$) vyloučily prostatu jako zdroj procesu. ELFO bílkovin dvakrát ukázalo jenom hraniční hodnotu

Obr. 7. CT – rozšířené horní raménko os pubis vlevo, vyplněné strukturou měkkotkáňové denzity**Obr. 9.** Osteolytické ložisko v levé tibii na MR vyšetření

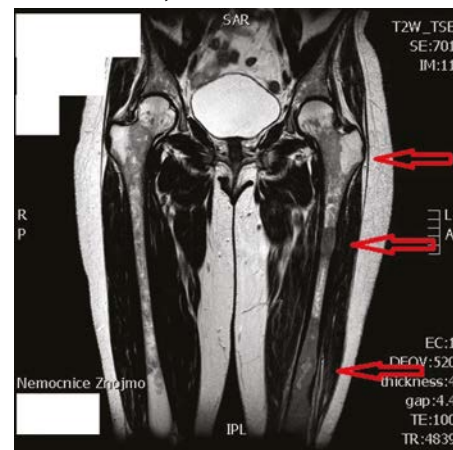
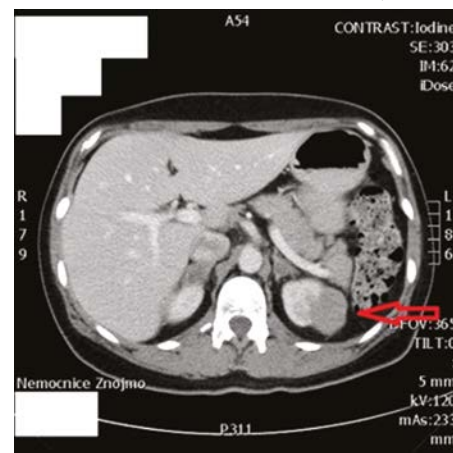
ty – frakce alfa1 (0,053–0,062), alfa2 (0,143–0,176) a snížená frakce gama (0,045–0,100), paraprotein nebyl prokázán.

Všechna další provedená zobrazovací vyšetření (RTG hrudníku, ultrazvukové vyšetření břicha a štítné žlázy, gastrokopické a kolonoskopické vyšetření, CT vyšetření hrudníku, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu) ukázala jenom větší rozsah a diseminaci procesu, ale byla bez průkazu origa. Také ORL a kožní vyšetření nepřinesla výsledek.

Proto vzhledem k vyčerpání možností bylo rozhodnuto o nutnosti biopsie ložiska. Zde byly popsány uniformní B lymfocyty typu plazmocytů, byla nalezena klonální proliferace nezralých plazmatických buněk, typu lambda. Následná sternální punkce a FCM potvrdily paraprotein IgG lamda, výrazné zvýšené volné lehké řetězce, kappa v normě, tj. diagnózu mnohočetného myelomu.

Kazuistika 6

47leté pacientce byl proveden, pro výrazné, asi rok a půl progredující bolesti levého stehna a proximálního bérce, rtg. snímek s nálezem

Obr. 8. MR levého femuru – vícečetný ložiskový proces s osteolýzou kosti, destruovaná kortikalis a infiltrace měkkých tkání**Obr. 10.** CT obrazu tumoru levé ledviny

jen valgozity krčku. V scintigrafickém vyšetření skeletu byl abnormální nález v levém femuru a tibii s velice širokou diferenciální diagnostikou.

V osobní anamnéze měla pacientka po operaci cysty vaječníků a varixů obou dolních končetin, byla kuřačka s chronickou bronchitidou, udávala váhový úbytek. Pacientka měla při přijetí v medikaci dva dny neurotop pro bolesti, analgetika užívala nepravidelně, jinak byla bez trvalé pravidelné medikace. V rodinné anamnéze byla pozitivita na onkologické onemocnění u otce – karcinom žaludku.

Laboratorně byly známky zánětlivé aktivity (CRP 124,4 mg/l) bez zjevné příčiny či klinických projevů, leukocyty byly v normě ($7,5 \cdot 10^9/l$). Byla přítomna lehká mikrochromní anémie (Hb 108 g/l), v dalším průběhu s lehkou progresí. Jinak nebyla v laboratorii žádná významná patologie. V ELFO vyšetření byly přítomny jen malé nevýznamné výchylky.

K vyloučení infektu se doplnily výtěr z krku, nosu, ucha a kultivace moče – bez nálezu zánětlivého fokusu. Gynekologické vyšetření bylo v normě.

CT i magnetická rezonance levého femuru prokázaly vícečetný ložiskový proces s osteolýzou kosti, destruovanou kortikalis a s infiltrací měkkých tkání (obrázek 8), ložisko bylo i v tibií (obrázek 9). Cestou ortopedického oddělení proběhla probatorní excize ložiska. Histologicky se jednalo o metastázu světlebuněčného tumoru – v rámci diferenciální diagnostiky přicházely v úvahu karcinom ledviny, štítné žlázy nebo plic. Definitivní diagnózu přinesl ultrazvuk a následné CT vyšetření břicha, kde se potvrdil tumor levé ledviny (obrázek 10).

Závěr

Metastázy ve skeletu jako známka progresu mnoha nádorových onemocnění výrazně zhoršují morbiditu a mortalitu a jsou špatnou prognostickou známkou dalšího vývoje onemocnění a možností jeho terapie.

V mnoha případech jsou kostní metastázy diagnostikovány dříve než původní maligní onemocnění. V tom případě je úlohou lékaře určit origo procesu, a umožnit tak stanovení dalšího léčebného postupu.

Při zjišťování, zdali se jedná o proces maligního či benigního procesu, má velký význam často opomíjená správně odebraná anamnéza, a to včetně rodinné. Po správně odebrané anamnéze následuje důkladné fyzikální vyšetření, postupujeme systematicky od hlavy k patě. V pátrání po primárním nádoru využijeme širokou paletu laboratorních a především zobrazovacích vyšetření. Co se týče zobrazovacích metod, výbornou výpovědní hodnotu má kombinované PET/CT vyšetření, které lze považovat v případě hledání origa ložiskové procesu ve skeletu za základní. Jediným omezením jeho využití může být jeho obtížná dostupnost, což je i důvod, proč

jsme toto vyšetření nepoužili ani u jednoho ze zmiňovaných pacientů. Pro řadu pracovišť včetně našeho je dostupnost tohoto vyšetření limitována objednávkami lhůtami 8–10 týdnů. Jak dokumentují naše kazuistiky, v této době jsme byli schopni diagnózu u našich pacientů stanovit i bez provedení PET/CT.

Jak jsme ukázali na několika kazuistikách, stanovit základní onemocnění pacienta s ložiskovým postižením ve skeletu je někdy náročný proces. Patologie v laboratoři může být někdy nespecifická, může se vyskytovat i při mnoha benigních onemocněních a u starších pacientů se může jednat o téměř normální, akceptovatelné hodnoty. Proto je potřebné interpretovat je současně spolu s výsledky ostatních vyšetření. Občas nám k diagnostice pomůže až biopsie samotného ložiska. Přes veškeré vyšetření však v 5–10% procentech zůstává origo procesu neobjasněno.

LITERATURA

1. Robert E. Coleman Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity, Clin Cancer Res October 15, 2006;12: 6243.
2. Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D. Bone Metastases: A translational and Clinical Approach, Second Edition, Springer Science & Business Media, 2013, ISBN 9789400775695, ISBN 9789400775688, 3, 4, 22–28.
3. Michael H. Yu et al., Overview of the epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management of adult patients with bone metastasis, Literature review current through: Nov 2014. | This topic last updated: Dec 4, 2014, [citace 19. 4. 2015], dostupný z: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-management-of-adult-patients-with-bone-metastasis?source=search_result&search=tumors+with+skeletal+metastasis&selectedTitle=1~150.

4. Hainsworth JD, et al. Overview of the classification and management of cancers of unknown primary site, Literature review current through: Nov 2014. | This topic last updated: Jan 3, 2013, [citace 19. 4. 2015], dostupný z: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-classification-and-management-of-cancers-of-unknown-primary-site?source=search_result&search=tumors+with+skeletal+metastasis&selectedTitle=5~150.
5. Rosenthal D, et al. Bone tumors: Diagnosis and biopsy techniques, Literature review current through: Nov 2014. | This topic last updated: Jun 27, 2014, [citace 19. 4. 2015], dostupný z: http://www.uptodate.com/contents/bone-tumors-diagnosis-and-biopsy-techniques?source=search_result&search=osteolysis+metastasis&selectedTitle=9~150.
6. Mechl Z, Kostřica R. Současný vývoj použití bisfosfonátů v léčbě metastáz solidních nádorů, REMEDIA, 5/2008, 369–365, dostupný z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-na>

zory-diskuse/Soucasny-vyvoj-pouziti-bisfosfonatu-v-lecbe-metastaz-solidnich-nadoru/6-F-jR.magarticle.aspx.

7. Paulíková S, Petera J, Paulík A. Metastatic bone impairment, Postgraduální medicína MP 7/2011 [online]: 6. 9. 2011 [citace 19. 4. 2015] dostupný z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgraduální-medicína/metastaticke-postizeni-kosti-461279>.
8. Kolář J. Metastázy do skeletu, Publikace NLK, Referátový výběr z radiodiagnostiky svazek 51, č. 6/2005, dostupný z: <http://www.nlk.cz/publikace-nlk/referatove-vybery/radiodiagnostika/2005/metastazy-do-skeletu>.
9. Klener P. a kolektiv Klinická onkologie, Galén, 2002, ISBN 80-726-2151-3, 309–311.
10. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kolektiv Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob, druhé vydání, Praha: Grada Publishing, 2004, ISBN 80-247-0896-5, s. 339–343.