

## Médica Sur

Volumen 12  
Volume

Número 2  
Number

Abril-Junio 2005  
April-June

*Artículo:*

Revisiones breves

Metástasis óseas de primario  
desconocido. Reporte de un caso

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

Otras secciones de  
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

# Metástasis óseas de primario desconocido. Reporte de un caso

Nilson Agustín Contreras Carreto,\* Ricardo Sosa Sánchez,\*\* Dan Green Renner\*\*

## Resumen

La gran mayoría de tumores óseos son de origen metastático. Los diferentes tipos histológicos de los tumores pueden invadir el hueso por extensión inmediata del sitio primario, por vía hematogena o linfática. La destrucción ósea es por lo general suficientemente importante para debilitarlo y causar fracturas patológicas, presentes hasta en el 30% de los casos de afección metastásica ósea.

**Palabras clave:** Tumor óseo, metástasis óseas.

**Caso clínico:** Mujer de 55 años de edad, sin antecedentes de importancia y previamente sana. Ocho meses previos al ingreso presentó cuadro caracterizado por dolor en hombro derecho poco responsivo a analgésicos. El dolor aumentó en forma progresiva y apareció tumoración en hombro izquierdo, se agregó dolor en cadera derecha e incapacidad funcional hasta limitar la marcha, además de pérdida de peso (10 kg en 3 meses).

Fue valorada por ortopedia, los estudios radiológicos simples mostraron fractura patológica de clavícula izquierda con tumoración local, así como lesiones líticas múltiples localizadas a ambos húmeros y pelvis. Se realizó biopsia incisional de la tumoración en hombro izquierdo, la cual reportó adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Ingresó a Médica Sur con dolor óseo de intensidad 10/10, deshidratada y con hipoventilación bibasal. Se advirtió tumoración en hombro izquierdo de 10 x 8 cm, así como dolor intenso a nivel de la articulación coxofemoral derecha y pubis. No se encontraron visceromegalias ni adenomegalias.

Los estudios de laboratorio demostraron anemia microcítica e hipocrómica (7.4 g/dL), fosfatasa alcalina de 320 U/L, hipercalcemia (13 mg/dL), hipoalbuminemia (2.0 mg/dL). Mejoró tras la transfusión de un paquete

## Abstract

*The great majority of bone tumors are metastatic. The different histological types of tumors can invade the bone by immediate extension of the primary site, by hematogenic or lymphatic pathways. The bony destruction is generally sufficiently important to debilitate it and to cause pathological fractures, present fractures in until 30% of the cases of bony metastatic affection.*

**Key words:** Bone tumor, bone metastasis.

globular, hidratación y diuréticos, así como morfina. Los estudios radiológicos simples mostraron lesiones líticas en hombro izquierdo, fractura de clavícula en su tercio distal así como zona de tumoración local, lesiones líticas en ambos acetábulos y crestas iliacas.

La radiografía posteroanterior de tórax con opacidad basal izquierda, corroborada por TAC contrastada de tórax. La TAC abdominal no mostró visceromegalias o adenopatía retroperitoneal. El gammagrama óseo mostró múltiples zonas hipercaptantes en cráneo, clavícula izquierda, columna cervical, dorsal y lumbo-sacra así como huesos de la pelvis. Se concluyó metástasis óseas de primario pulmonar. Se inició tratamiento oncológico con radioterapia a sitios de metástasis.

La tolerancia al tratamiento y el control sintomático fue adecuado. Se planeó tratamiento paliativo con quimioterapia.

## Metástasis óseas de primario desconocido

**Introducción.** Son varias las neoplasias que pueden producir metástasis óseas, sin embargo, en su conjunto, son el cáncer de mama en la mujer, el cáncer pulmonar y el cáncer de próstata en el hombre los causantes de más del 80% de las metástasis óseas.<sup>7,8</sup>

**Aspectos conceptuales en metástasis.** Metástasis es la capacidad que tienen las células tumorales de abandonar el tumor primario, migrar e implantarse en tejidos de un órgano a distancia proliferando y formando nuevos focos tumorales. La

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio".

Fundación Clínica Médica Sur. México, D.F.

diseminación se asocia a la infiltración o invasividad tisular local de las células tumorales caracterizada por su propiedad de penetrar e invadir el tejido normal vecino al tumor.<sup>7,8</sup>

La diseminación metastásica es evento clave en la historia natural del cáncer ya que transforma una enfermedad circunscrita y potencialmente curable por un tratamiento local, en una enfermedad generalizada potencialmente mortal y cuyo tratamiento es sistémico. Las fases en la evolución tumoral y los determinantes implicados en el proceso metastásico se enumeran en las *tablas I y II*.

La evolución metastásica ósea, de modo habitual se realiza en tres pasos: (*Figura 1*).

1. Unión de la célula tumoral a la membrana basal de la matriz. (Participación de las glicoproteínas laminina y fibronectina).
2. Degradación de la matriz por proteasas asociadas a la célula tumoral.
3. Migración de la célula tumoral dentro de la matriz.<sup>1-4</sup>

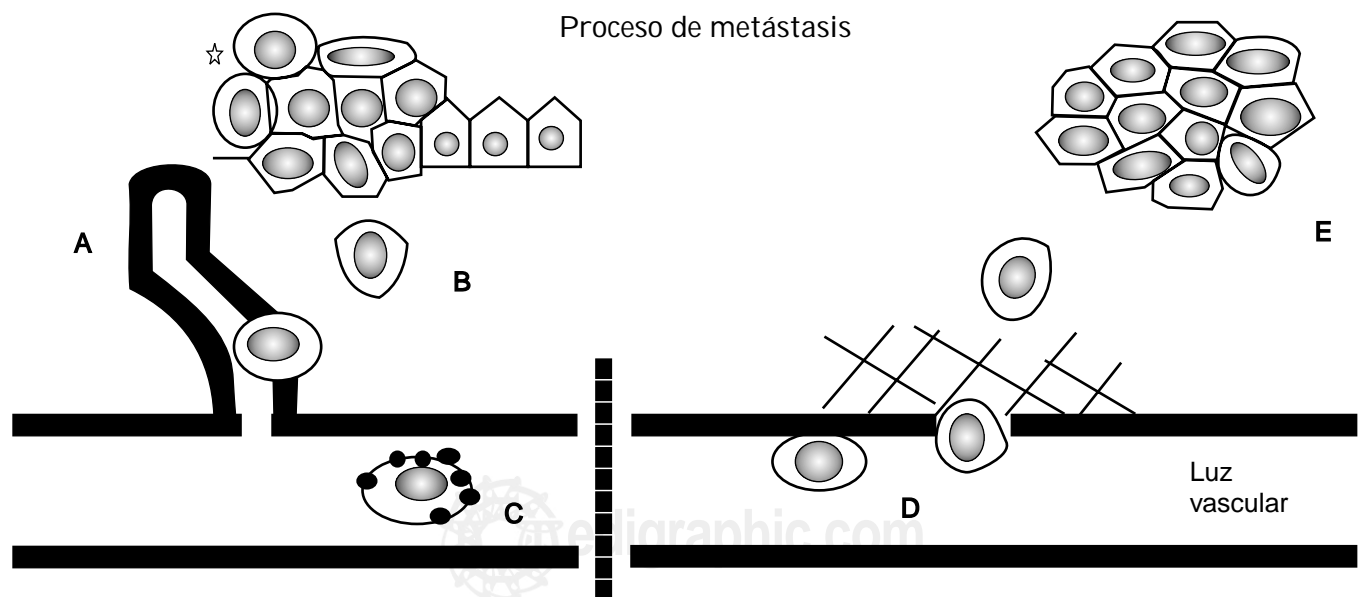
**Fisiopatología de la enfermedad ósea metastásica.** Se cree que factores solubles de micrometástasis estimulan la actividad de los osteoclastos y, en consecuencia, la resorción ósea. Este fenómeno bioquímico es considerado una osteólisis inducida por tumor. Se podrían utilizar en un futuro técnicas y agentes que inhiban la expresión de dichos factores solu-

Tabla I. Fases en la evolución tumoral.

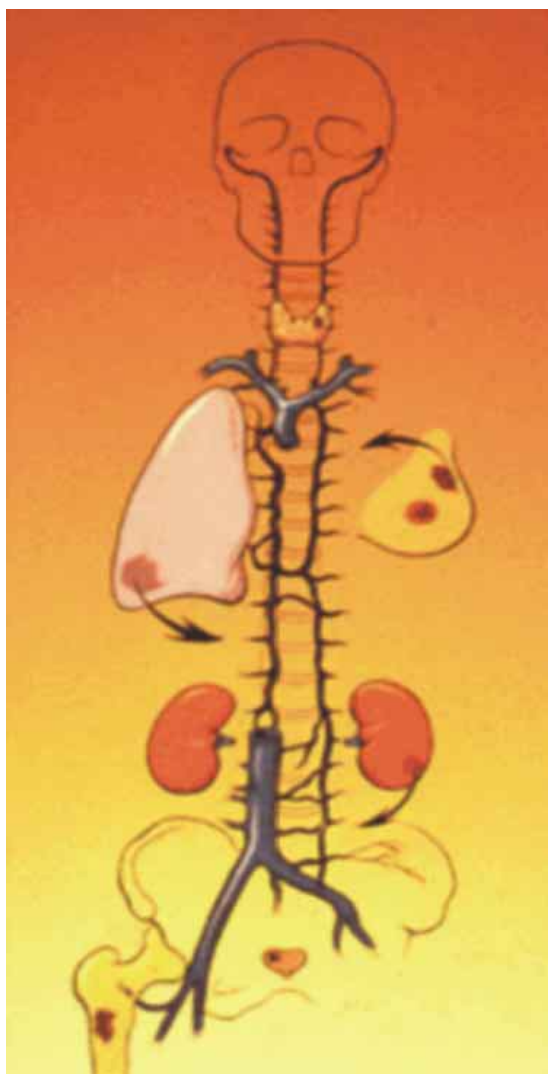
1. Fase de crecimiento local, caracterizada por la transformación de una o varias células de un tejido para originar el tumor primario
2. Fase de diseminación micrometastásica o migración de células tumorales pudiendo permanecer latentes o proliferar y formar metástasis de inmediato, a mediano o a largo plazo
3. Fase de proliferación de células tumorales en órganos distantes al tumor primario

Tabla II. Determinantes implicados en el proceso metastásico.

• Pérdida de cohesión intercelular
• Síntesis de enzimas proteolíticas
• Migración y motilidad
• Células metastásicas circulantes
• Implantación en el órgano blanco
• Crecimiento de la metástasis
• Sistema inmunológico del hospedador



**Figura 1.** El proceso de metástasis requiere cambios complejos en la adhesión. Para facilitar su estudio, este proceso se ha dividido en varias etapas: **A)** Angiogénesis; **B)** Desprendimiento de la célula tumoral e ingreso a la vasculatura; **C)** Interacción de células tumorales con plaquetas; **D)** Adhesión fuerte al endotelio vascular y extravasación; **E)** Crecimiento del tumor en un sitio lejano al de origen



bles de los microdepósitos metastásicos para prevenir la activación de los osteoclastos y controlar, por consiguiente, la osteolisis o la resorción ósea inducida por tumor (Tabla III).<sup>7,8</sup>

**Aspectos epidemiológicos generales.** Las principales neoplasias metastásicas a hueso son las de próstata en el hombre, mama en la mujer, pulmón, tiroides y riñón.

En el hombre el adenocarcinoma de próstata supone el 60% de todos los cánceres metastásicos y el de pulmón el 25%, mientras que en las mujeres es el de mama el más frecuente con aproximadamente el 70%, y el 30% restante es debida a cáncer de tiroides, útero y riñón.

La principal vía de metástasis es la linfática y a través del conducto torácico a la circulación general y de ahí a la periferia, cobrando particular importancia el plexo venoso de Batson (Figura 2).

**Principales localizaciones.** Las metástasis aparecen preferentemente en el esqueleto axial (hasta en un 70%) y en las partes proximales de los miembros.

**Figura 2.** Plexo venoso de Batson.

Batson y colaboradores demostraron que la sangre de mama y pelvis retorna a la vena cava pero también a un sistema de bajas presiones y grandes volúmenes, constituido por venas vertebrales que se comunican con las venas costales. Este plexo carece de válvulas y la sangre fluye por presión externa, existe flujo retrógrado desde la vena cava a este sistema.

Es el principal responsable de la distribución de metástasis en:

- Cráneo, columna vertebral
- Cintura escapular y pélvica

Batson O.V. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastasis. *Ann Surg* 1940: 112-138

**Tabla III.** Etapas proceso metastásico.

Consecuencias de los cambios en la expresión de integrinas durante el proceso de metástasis.		
Etapa del proceso metastásico	Cambio en la expresión de integrinas	Consecuencia del cambio en la expresión
Angiogénesis	En células del endotelio vascular: $\uparrow\alpha1\beta1$ , $\alpha2\beta1$ y $\alpha\nu\beta3$	Aumento de la capacidad migratoria a través de tejido conectivo
Desprendimiento y movimiento a partir del tumor primario	En células tumorales: $\downarrow\alpha2\beta1$ y $\alpha3\beta1$ $\uparrow\alpha\nu\beta3$ y $\alpha6\beta4$	Menor afinidad por la lámina basal Aumento de la capacidad migratoria a través de tejido conectivo
Interacción de células tumorales con plaquetas	En células tumorales: $\uparrow\alpha11\beta3$	Se facilita la formación de microtrombos alrededor de la célula tumoral
Adhesión al endotelio vascular	En células tumorales: $\uparrow\alpha\nu\beta3$ , $\alpha4\beta1$ , y $\alpha6\beta1$	Se favorece la extravasación
Crecimiento tumoral y supresión de la apoptosis	En células tumorales: $\downarrow\alpha5\beta1$ $\uparrow\alpha\nu\beta3$	Aumento en la proliferación Supresión de la apoptosis dependiente de adhesión

Simbología:  $\uparrow$  = Aumento en la expresión.  $\downarrow$  = Disminución en la expresión

El fémur y el húmero son localizaciones habituales de metástasis, mientras las que afectan los huesos distales a la rodilla o el codo son raras.<sup>20</sup>

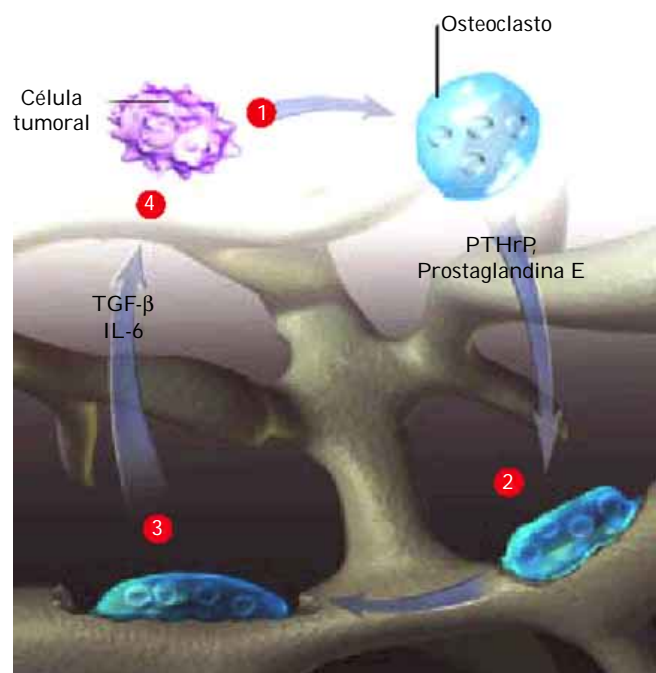
**Marcadores bioquímicos y enfermedad ósea metastásica.** En la enfermedad ósea metastásica, la osteogénesis y la resorción ósea no están acopladas, lo que determina metástasis osteolíticas u osteoblásticas. En las metástasis osteolíticas, está aumentada la resorción ósea; en consecuencia, se pueden utilizar marcadores de resorción para detectar metástasis óseas. En las metástasis osteoblásticas, los marcadores de osteogénesis indican compromiso óseo.

Se ha utilizado de manera inespecífica la hidroxiprolina urinaria como marcador bioquímico de recambio óseo en pacientes con enfermedad ósea metastásica, sin embargo, los estudios hasta este momento no han sido concluyentes. En el caso de adenocarcinoma prostático,

se considera que un nivel de 100 mg/mL de la fosfatasa alcalina ósea es un marcador válido de metástasis óseas. Otros marcadores utilizados hasta este momento y de forma experimental son: el colágeno urinario y la concentración sérica de piridinolina carboxiterminal unida por enlace covalente a telopeptido de colágeno tipo I.

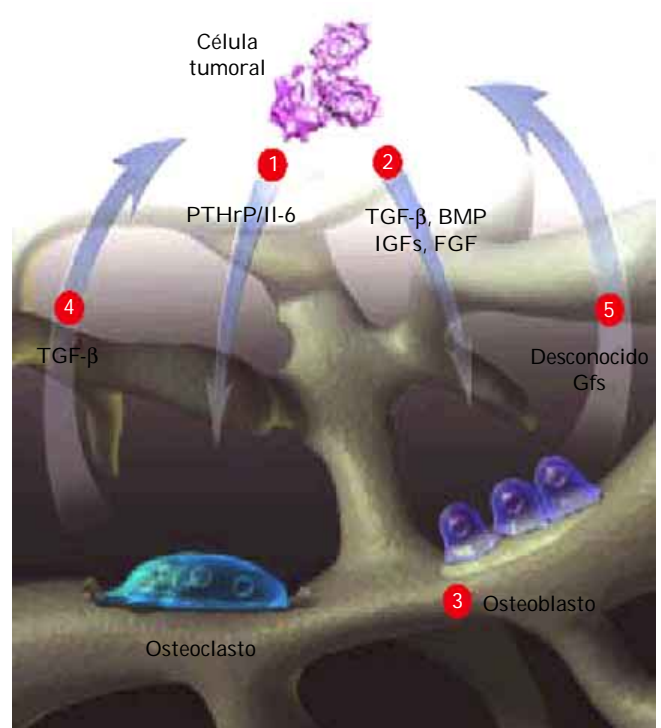
En general, no se recomiendan los marcadores bioquímicos como método de evaluación para el diagnóstico de lesiones óseas, pero la determinación consecutiva de marcadores de resorción ósea puede ser útil para evaluar los efectos del tratamiento empleado y los protocolos terapéuticos.<sup>1-5,15,16</sup>

**Principales manifestaciones clínicas y sobrevida.** La manifestación más importante es el dolor óseo producido por la destrucción, irritación perióstica y atrapamiento de los nervios y puede estar relacionada con la velocidad de resorción ósea.



**Figura 3.** Biología de las lesiones osteolíticas.

- Caracteriza la destrucción ósea
- Osteólisis directa, por células tumorales y por macrófagos asociados al tumor
- Principales factores estimulantes de osteoclastos:
  - PTRHrP: hormona paratiroidea-like
  - Interleucina 1-alfa y la interleucina6
  - Factor de necrosis tumoral alfa y beta :TNF
  - Metaloproteinasas de matriz: MMPs
  - TFG, EFG, prostaglandina E



**Figura 4.** Biología de las lesiones osteoblásticas.

- Muestran formación ósea
- Elevado aumento del osteoide y de la tasa de mineralización
- Es el adenocarcinoma de próstata el más frecuente y producen mitógenos que estimulan los osteoblastos:
  - Proteínas morfogénicas óseas BMP
  - PSA endotelina-1, PDGF, TGF-beta
  - Factores de crecimiento fibroblástico

La hipercalcemia es otra complicación que se puede presentar en la enfermedad ósea metastásica, sobre todo en pacientes con carcinoma de mama, mieloma múltiple y carcinoma pulmonar.

Las fracturas patológicas son una complicación relativamente tardía del compromiso óseo.

El promedio de supervivencia a 5 años en el cáncer de pulmón, mama, próstata y colon es de 15%, 87%, 95% y 64% respectivamente.<sup>1-5,7,8</sup>

### Tipos radiológicos

- a) Líticas puras: (Figura 3)
  - Principalmente en neoplasias de pulmón, riñón, colon y melanoma
- b) Blásticas puras: (Figura 4)
  - Principalmente en neoplasias de próstata y carcinoma mamario.
- c) Mixtas con zonas líticas y blásticas
  - Es la forma más frecuente de presentación.

### Aspectos generales de las metástasis óseas por carcinoma pulmonar

Normalmente la mayoría de las metástasis de origen pulmonar afectan el esqueleto axial y las extremidades. Un único rasgo de esta neoplasia es su capacidad para metastatizar a los huesos de manos y pies (acrometástasis).

Las metástasis son típicamente líticas con un alto riesgo de presentar fracturas patológicas, sólo 30% son lesiones blásticas. Ambas lesiones son muy dolorosas y requieren radioterapia o tratamiento quirúrgico debido al dolor, más que para el riesgo de fractura o recuperación de la capacidad funcional de la zona afectada.

Los bifosfonatos y la rehidratación son el pilar del tratamiento de los pacientes con hipercalcemia paraneoplásica.

Los marcadores bioquímicos como los niveles de calcio y fosfatasa alcalina son un método de evaluación en el diagnóstico de lesiones óseas, sus determinaciones seriadas pueden ser útiles para evaluar los efectos del tratamiento.

El cáncer pulmonar tiene un curso relativamente agresivo y una supervivencia corta (3-6 meses) después del diagnóstico de metástasis ósea.<sup>1,3,4,10,21</sup>

### Otros tumores primarios que metastatizan a hueso

**Carcinoma mamario.** Afecta principalmente el esqueleto axial. Debido a que el carcinoma mamario tie-

ne una supervivencia relativamente larga, estos pacientes probablemente son más propensos a sufrir fracturas patológicas.

El dolor es el síntoma más común. La fractura patológica raramente ocurre sin una historia de semanas o meses de dolor progresivo y severo. En algunos casos se enmascara este dolor con analgésicos potentes que retrasan el diagnóstico de metástasis. También puede haber hipercalcemia.

La mayoría de las metástasis afectan a la columna vertebral, costillas y parte proximal de los huesos largos. Las lesiones pueden ser blásticas o líticas, con mínimo margen, ninguna matriz y destrucción cortical.<sup>2,14,19</sup>

**Carcinoma de células renales.** Aproximadamente el 25-50% del carcinoma de células renales metastatiza a hueso. Los depósitos metastásicos pueden ocurrir muchos años después de que el tumor primario se haya tratado. Esto significa que un paciente que parece estar curado después de la extirpación de un carcinoma de células renales, necesita ser revisado durante más de 10 años por la posibilidad de metástasis óseas. Otro aspecto importante es que las metástasis de carcinoma de células renales pueden ocurrir como un foco solitario y como tal, la resección quirúrgica en bloque puede ser curativa.

El dolor es el síntoma más común. Las fracturas patológicas raramente ocurren sin una historia de unas semanas o meses de dolor severo. A veces el dolor ha permanecido durante mucho tiempo, siendo tratado como otra patología. Los síntomas sistémicos también pueden ocurrir, principalmente la hipercalcemia. También se puede presentar hipertensión arterial ya que esta neoplasia activa el sistema renina - angiotensina - aldosterona.<sup>6,11,13</sup>

**Carcinoma prostático.** El adenocarcinoma prostático generalmente produce metástasis blásticas que son menos susceptibles a la fractura, pero se ha de-

Tabla IV. Puntuación de Mirels.

Puntos	1	2	3
Sitio	Ex. superior	Ex. inferior	Cadera
Tipo	Blástica	Mixta	Lítica
Tamaño	< 1/3	1/3-2/3	> 2/3
Dolor	Mínimo	Moderado	Al caminar

Puntuación:

9 o más puntos → Alto riesgo de fractura.

8 puntos → Moderado riesgo de fractura

7 o menos puntos → Bajo riesgo de fractura

mostrado que las lesiones blásticas disminuyen la rigidez longitudinal del hueso. Además, algunos de los tratamientos que normalmente se dan para el cáncer de próstata aumentan la probabilidad de fracturas patológicas. Éstos incluyen agonistas de LHRH, orquiectomía y radioterapia.

Los sitios más comunes para las metástasis óseas son, en orden de frecuencia decreciente, cuerpos vertebrales, esternón, huesos pelvianos, costillas, y fémur. Sin embargo, los sitios más comunes de fractura son la cortical medial del fémur proximal y los cuerpos vertebrales porque estos dos sitios soportan peso.<sup>17,18,22</sup>

**Cáncer tiroideo.** El cáncer tiroideo provoca un 4%-13% de metástasis óseas. Las lesiones frecuentemente son líticas y el riesgo de fractura depende de su situación. Suelen asentarse en el tronco y cráneo. Las derivadas de carcinomas bien diferenciados suelen ser solitarias y persisten así durante mucho tiempo. El examen con radioisótopo de yodo puede ser útil para el seguimiento de las metástasis.

**Linfoma.** La lesión ósea es menos probable que cause fractura patológica que otras lesiones metastásicas. Los hallazgos asociados incluyen linfadenopatía o esplenomegalia. La supervivencia media es 19-27 meses para el linfoma de grado bajo y menos de 11 meses para los de grado alto.<sup>9</sup>

## Diagnóstico

### *Determinación del diagnóstico*

Existen tres posibilidades de presentación:

1. Que la metástasis sea la primera manifestación y que el cáncer primario sea asintomático. Esta es la forma más frecuente de presentación.
2. Que exista un carcinoma primario y que la metástasis ósea se descubra al mismo tiempo que el carcinoma primario.
3. La consideración más importante en el manejo de un paciente con una lesión ósea es determinar si la lesión representa una lesión metastásica, un tumor primario del hueso, o un proceso infeccioso.

**Estudios de imagen.** Se ha intentado clasificar la naturaleza y extensión de las lesiones óseas. La escala de Mirels combina factores radiográficos y clínicos en una puntuación de riesgo de fractura patológica (*Tabla IV*).

Para que una lesión sea detectada en la radiografía simple debe haber una pérdida mineral ósea del 30 al

50%; por lo tanto, en muchos casos no es posible la detección temprana por este método.

El mejor método de detección de las metástasis óseas es el rastreo óseo y la tomografía por emisión de positrones (PET), que pueden poner de manifiesto tanto lesiones líticas como blásticas. El uso de la tomografía computada (TC) y la imagen por resonancia magnética (IRM) también puede ser muy útil.<sup>4,10</sup>

**Biopsia.** Está indicada si el origen primario del tumor está en duda. Los exámenes no invasivos, incluyendo el rastreo óseo y la TC o la IRM, generalmente necesitarán ser confirmados por una biopsia. Las lesiones solitarias descubiertas en el rastreo óseo son menos comunes; de modo habitual, es necesaria una biopsia para excluir la etiología benigna.<sup>12</sup>

**Aspectos generales del tratamiento.** El enfoque del tratamiento de los pacientes con metástasis óseas es multidisciplinario. La indicación del tratamiento de las metástasis óseas depende de varios factores:<sup>4,10</sup>

- a) Tipo histológico.
- b) Número.
- c) Localización.
- d) Magnitud de la destrucción ósea.
- e) Disponibilidad de tratamiento.

Las consideraciones clínicas son: el dolor, la hipercalcemia, el deterioro de la calidad de vida y los factores biomecánicos como el dolor óseo atribuible a insuficiencia mecánica, fractura patológica inminente o fractura patológica franca a medida que el tumor crece hacia el tejido circundante.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con enfermedad ósea metastásica son:

1. Aliviar el dolor.
2. Restablecer y mantener la función.
3. Prevenir complicaciones como las fracturas patológicas, hipercalcemia, tromboembolia pulmonar, escaras por decúbito y trombosis venosa profunda.

## Referencias

1. Longo F, Mansueto G. [ESMO Conference 2004. Ibandronate in the treatment of bone metastasis]. *Tumori* 2004; 90(6): 30-5.
2. Longo F, Mansueto G. [AIOM Conference 2004. Endocrine therapy and management of patients with bone metastasis of breast cancer]. *Tumori* 2004; 90(6): 1-12.
3. Novikov SN. [Methodology of bone marrow imaging in diagnosis of skeletal metastatic involvement in cancer patients]. *Vopr Onkol* 2004; 50(6): 711-5.

4. Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, Bandiera S, Terzi S, Barbanti Brodano G, Boriani S. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8(6): 265-74.
5. Abroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Wozniak W. [Biochemical bone resorption markers in children with osteosarcoma]. *Med Wieku Rozwoj* 2004; 8(2 Pt 1): 225-33.
6. Ogiso S, Maeno A, Nagahama K, Nakamura K, Okuno H. [Small intestinal metastases from renal cell carcinoma: a case report and literature review]. *Hinyokika Kyo* 2005; 51(1): 13-6.
7. Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J Support Oncol* 2005; 3(1): 15-24.
8. Abstracts of the Fourth International Conference on Cancer-Induced Bone Diseases. December 7-9, 2003. San Antonio, Texas, USA. *J Bone Miner Res* 2004; 19(9): 1559-600.
9. Luo CC. Spinal cord compression secondary to metastatic non-Hodgkins lymphoma: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(2): 332-4.
10. Hof H, Debus J. [Treatment of metastases—the place of radiotherapy]. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(1-2): 31-3.
11. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2005; (431): 187-92.
12. Vieillard MH, Boutry N, Chastanet P, Duquesnoy B, Cotten A, Cortet B. Contribution of percutaneous biopsy to the definite diagnosis in patients with suspected bone tumor. *Joint Bone Spine* 2005; 72(1): 53-60.
13. Strugnell M, Gibson M, Hopkins R, Lyburn I, McGann G. Case report. Renal cell carcinoma vertebral body metastasis extending into the azygos venous system causing superior vena cava obstruction. *Br J Radiol* 2005; 78(925): 65-7.
14. Mercer RR, Miyasaka C, Mastro AM. Metastatic breast cancer cells suppress osteoblast adhesion and differentiation. *Clin Exp Metastasis* 2004; 21(5): 427-35.
15. Ishikawa T, Okazaki R. [Pyridinoline, deoxypyridinoline]. *Nippon Rinsho* 2004; 62 Suppl 12: 224-7.
16. Hayashi Y. [Bone alkaline phosphatase (BAP)]. *Nippon Rinsho* 2004; 62 Suppl 12: 210-4.
17. Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC, Keller ET, Allen MJ, Pienta KJ, McCauley LK. Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinology* 2005; 146(4): 1727-36. Epub 2005 Jan 6.
18. Logothetis CJ, Lin SH. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(1): 21-8.
19. Katz D, Aharoni D. Images in clinical medicine. Lytic lesions in breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2850.
20. Chirgwin JM, Mohammad KS, Guise TA. Tumor-bone cellular interactions in skeletal metastases. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4(3): 308-18.
21. Delea T, Langer C, McKiernan J, Liss M, Edelsberg J, Brandman J, Sung J, Raut M, Oster G. The cost of treatment of skeletal-related events in patients with bone metastases from lung cancer. *Oncology* 2004; 67(5-6): 390-6.
22. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee KA, Zheng M, Hei YJ, Coleman RE. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(1): 59-69.

Correspondencia:  
Dr. Dan Green Renner  
Centro Oncológico  
Fundación Clínica Médica Sur.  
Puente de Piedra No. 150,  
Col. Toriello Guerra,  
Delg. Tlalpan,  
14050, México, D.F.

