

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова  
Минздравсоцразвития РФ»,  
г. Санкт-Петербург

# КЛИНИКО-ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СКЕЛЕТА

П.И. Крживицкий

*Основными составляющими успешной диагностики метастатического поражения скелета являются не только клиничко-анамнестические данные, но и своевременное применение специальных лучевых методов диагностики – остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, а также классического рентгенологического исследования, что в целом обеспечивает точное выявление и объективную оценку патологического процесса.*

Скелет является местом весьма частой локализации метастатического процесса. Известно, что около 70% всех злокачественных новообразований скелета составляют метастазы [15, 44]. В большинстве случаев они выявляются у взрослых, поэтому любая деструкция кости у лиц старше 40 лет подозрительна на метастатическое поражение [1, 3]. У детей вторичное поражение скелета наблюдается редко и в основном встречается при нейробластомах и опухоли Вильямса [37].

Установлено, что почти все злокачественные опухоли человека с различной частотой метастазируют в скелет. Вероятность их обнаружения связана с типом опухоли и продолжительностью болезни. На практике перечень опухолей, склонных к метастазированию в кости не слишком велик. Это наиболее присуще раку молочной, предстательной и щитовидной желез, а также раку легкого и почки [26, 30, 31]. По секционным данным, частота метастатического поражения скелета у больных злокачественными опухолями составляет 30%, но при вышеперечисленных локализациях эти цифры выше и составляют 70-80% [6]. В 10% случаев метастазы являются первым проявлением злокачественного процесса, при этом первичная опухоль зачастую остается нераспознанной [2]. Также хорошо известно, что метастазирование в скелет может протекать на фоне полного клинического благополучия со стороны первичной опухоли, иногда спустя 10-20 лет после ее радикального удаления [3, 31].

## Механизмы метастазирования

Основной путь метастазирования в скелет – это кровеносное русло, при этом возможен как артериальный, так и венозный транспорт опухолевых клеток. Метастазирование с током лимфы осуществляется через анастомозы в венозную систему (смешанный гемато-лимфогенный путь) или периост. Распространение опухолевых клеток гематогенным путем обычно является результатом инвазии дренирующих венозных сосудов и/или капилляров [11]. Как правило, опухолевые элементы оседают в ближайшем органе с развитой капиллярной сетью. Однако в экспериментах было доказано, что они могут проходить через печень, легкие, почки и селезенку. Это важное с клинической точки зрения открытие объясняет возможность появления костных метастазов без поражения этих органов [28].

Артериальное распространение опухолевых клеток осуществляется по периферическим ветвям питающих костных артерий к капиллярам, идущим вдоль эндоста кости и впадающим в развитую синусоидальную систему каналов и вен губчатого вещества. Значительно более широкий просвет которых, в силу физиологических особенностей (депо крови при сокращении мышц), приводит к более частому оседанию в них опухолевых клеток и развитию метастазов [12, 16].

Венозный тип распространения опухолевых клеток может проходить через паравертебральное венозное сплетение (Watson, 1940) непосредственно в позвонки, минуя печень и легкие. Такой механизм в основном встречается при локализации опухоли в брюшной полости или органах малого таза, но особенно характерен для рака предстательной железы [30].

Несмотря на существующую «механистическую» теорию распространения, было установлено, что далеко не всякий перенос опухолевых клеток в новое место сопровождается образованием там метастаза. В значительном числе случаев опухолевые клетки погибают или, сохраняя свою жизнедеятельность, вызывают

рост новой опухоли через определенный, порой весьма значительный, промежуток времени. Так, еще в 1889 году английский хирург Stephan Paget высказал гипотезу о необходимости существования благоприятной «почвы» для развития метастазов [39]. Лишь в последние годы она получила экспериментальное подтверждение. Было показано, что опухолевые клетки, а также их микроокружение в кости, должны обладать специальными генетическими свойствами, детерминирующими их выживание и развитие [40].

### Клиническая картина

В подавляющем большинстве случаев (70%) метастазы сопровождаются постепенно нарастающими болями, к которым присоединяются функциональные нарушения, связанные с компрессией и дислокацией прилежащих структур. В ряде случаев выявляется болезненная при пальпации припухлость, особенно при локализации в костях черепа и ребрах. Следует помнить, что боли и припухлость появляются достаточно поздно и, за редким исключением, свидетельствуют о далеко зашедшем деструктивном процессе. На ранних этапах своего развития метастазы клинически являются «немыми» очагами и распознаются лишь с помощью лучевых методов диагностики. Иногда их первым клиническим проявлением может быть патологический перелом [1, 3, 8, 42].

### Лабораторные исследования

Лабораторные тесты не имеют существенного значения в диагностике большинства метастазов за исключением миеломы (определение протеинов крови). Косвенным признаком их появления является увеличение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови за счет активизации остеобластов и повышение уровня кальция [12].

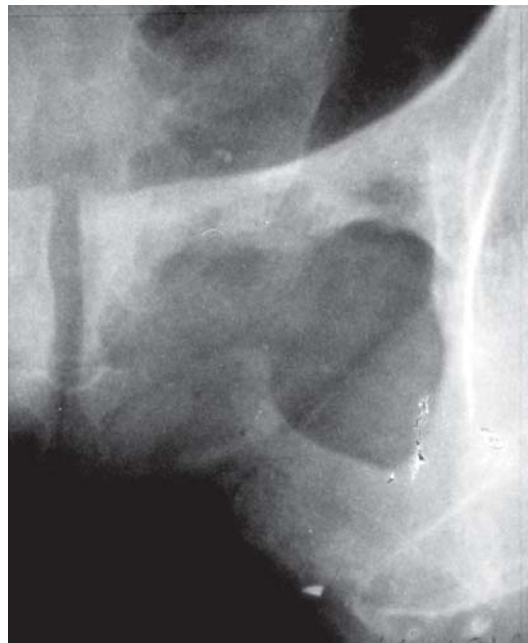
### Локализация метастазов

Подавляющее большинство метастатических очагов возникает в костномозговых пространствах губчатого вещества, значительно меньшая – в корковом веществе и надкостнице. В силу этого закономерна локализация метастазов в скелете и отдельных костях. Излюбленной локализацией являются кости богатые хорошо васкуляризованным костным мозгом. Так, большинство метастазов поражают осевой скелет – позвоночник (60%), кости таза и черепа, а также грудину, ребра и проксимальные отделы длинных трубчатых костей. В трубчатых костях чаще поражается метаэпифиз, реже – диафиз. Редкими локализациями являются ключица, коленная чашечка и кости дистальнее локтевого и коленного суставов. Метастазы в костях черепа и позвонках могут распространяться с током ликвора в субарахноидальное пространство и ЦНС [30, 37, 44].

### Классификация

По распространенности общепринято деление метастазов на солитарные и множественные. Такое деление клинически оправдано, поскольку солитарные очаги

имеют особенности своего течения и представляют значительные дифференциально-диагностические трудности. При этом солитарные и множественные поражения являются не отдельными формами, а лишь различными фазами единого метастатического процесса. Оправдано и деление метастазов по их рентгеноморфологической картине на остеолитические, остеобластические и смешанные (рис. 1, 2). Однако и здесь разделение условно, поскольку всегда имеет место, как разрушение, так и со-



Веснин А.Г., Семенов И.И., 2002

Рис.1. Фрагмент рентгенограммы костей таза. Большая 55 лет. Остеолитические метастазы в лонной и седалищной кости.



Веснин А.Г., Семенов И.И., 2002

Рис.2. Фрагмент рентгенограммы пояснично-крестцового отдела позвоночника больного 62 лет. Множественные сливающиеся остеобластические очаги при раке предстательной железы.

зидание костной ткани. Вместе с тем, каждая из указанных разновидностей характеризуется различной рентгеноморфологической картиной [3, 28].

### Методы лучевой диагностики

Среди всех лучевых средств диагностики костных метастазов ведущее место занимают радионуклидные исследования. В первую очередь это объясняется тем, что «классические» рентгенологические методы, включая компьютерную и магнитно-резонансную томографию, основаны на анализе анатомических изменений. В то время как радионуклидные исследования позволяют оценить функциональное состояние опухоли и окружающих ее тканей еще до появления видимых структурных нарушений [33].

### Сцинтиграфия костей

Базовым методом является сцинтиграфия костей (остеосцинтиграфия) с использованием меченных  $^{99m}\text{Tc}$ -фосфатов. Накапливаясь в участках с повышенной остеобластической активностью, они включаются в кристаллическую структуру кости (гидроксиапатит) и позволяют визуализировать метастазы как «горячие очаги». При этом у 30% больных с позитивными результатами не удается обнаружить каких-либо изменений на рентгенограммах [4]. В 5% случаев, несмотря на рентгенологически выявленные очаги деструкции, сцинтиграфия остается неизменной [4, 13, 14]. Такие ложноотрицательные результаты возможны при значительном преобладании остеолитических процессов в области поражения и встречаются при быстро растущих метастазах или миеломе. В ряде наблюдений из-за низкой остеобластической активности у больных (2% случаев) могут наблюдаться «холодные очаги», особенно характерные для метастазов рака почки и меланомы [21, 36]. Не редкость и одновременное выявление разных очагов у одного и того же больного, особенно под влиянием противоопухолевого лечения.

В целом высокая чувствительность остеосцинтиграфии сочетается с достаточно низкой специфичностью, поскольку повышение метаболической активности остеобластов может быть следствием не только опухолевого, но и воспалительного процесса или травмы. Именно поэтому комбинированный анализ данных остеосцинтиграфии и рентгенографии, которая до сих пор остается лучшим методом оценки характера патологического процесса, способствует повышению диагностической точности при выявлении костных метастазов [9, 36, 42]. Наряду с диагностикой костных метастазов, остеосцинтиграфия нашла применение в оценке эффективности результатов химиотерапии и является референтным методом. Так, прогрессирование процесса сопровождается увеличением количества «горячих» очагов и повышением аккумуляции в них радиофармпрепарата. Регресс же сопровождается обратно пропорциональной картиной, за исключением феномена «вспышки», что объясняется усилением накопления за счет активных репаративных

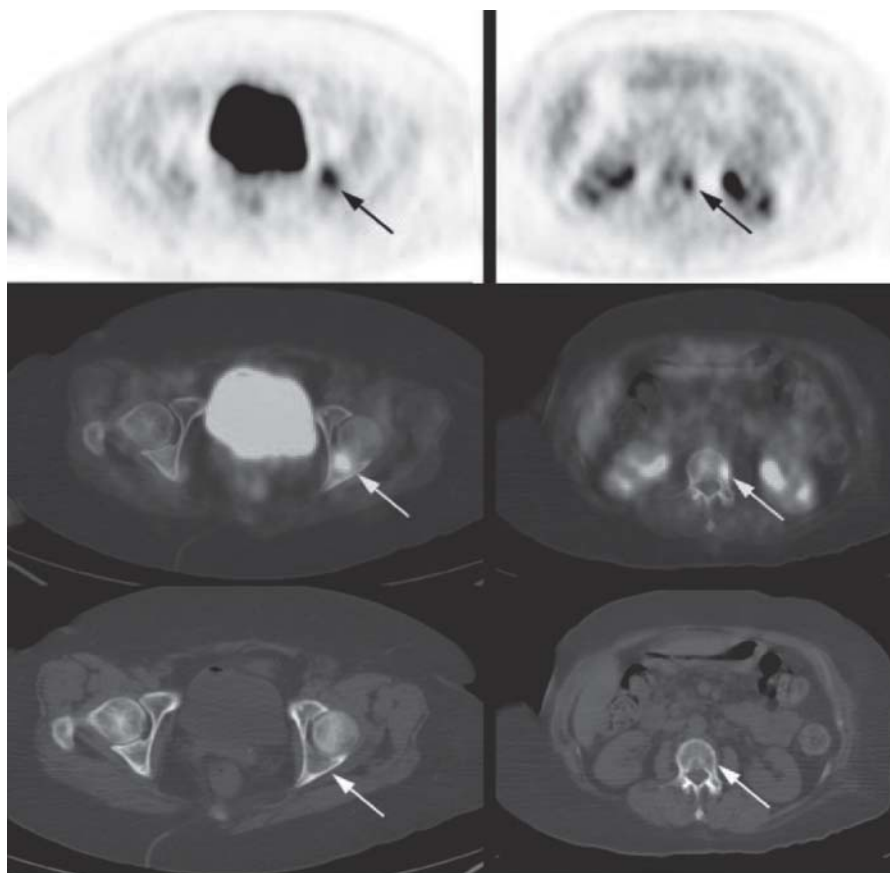
процессов в начале терапии. Именно по этой причине остеосцинтиграфию следует выполнять не ранее, чем через полгода от начала лечения [4].

Наконец, результаты остеосцинтиграфии имеют решающее значение для решения вопроса о целесообразности выполнения системной противоболевой терапии с использованием остеотропных терапевтических радиофармпрепаратов (РФП).

Эффективным дополнением остеосцинтиграфии, особенно при выявлении остеолитических метастазов, является позитивная сцинтиграфия скелета с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI. В основе туморотропности этого РФП лежит диффузия через клеточную мембрану с последующим накоплением внутри митохондрий. Лабораторные и клинические исследования показали его избирательное накопление в жизнеспособных опухолевых клетках различной природы, при этом имеются доказательства взаимосвязи между функциональной активностью клеточных механизмов, ответственных за формирование резистентности к некоторым положительно заряженным липофильным противоопухолевым химиопрепаратам (таксаны), и уровнем накопления в опухоли.

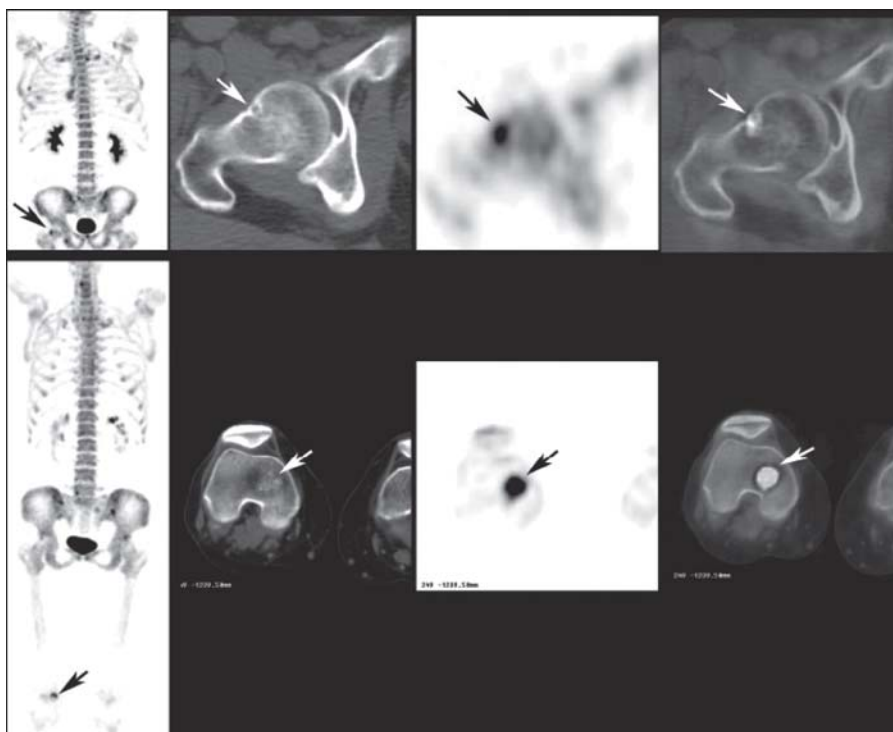
### Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -флюоро-2-дезоксид-Д-глюкозой представляет собой наиболее востребованный и быстро развивающийся метод «позитивной» диагностики не только первичных опухолей различной природы и локализации, но и отдаленных метастазов. В основу метода был положен хорошо известный феномен повышения интенсивности аэробного гликолиза в клетках злокачественных новообразований. Отличительной особенностью метаболического аналога глюкозы (ФДГ) является высокая степень поглощения внутри клетки и низкая скорость последующего обмена в связи с невысокой активностью внутриклеточной фосфатазы, что приводит к значительному повышению внутриклеточной концентрации меченой глюкозы в опухолевой клетке. Поэтому при интерпретации изображений основным признаком активного опухолевого процесса является патологическая гиперфиксация  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в пораженном отделе скелета (рис.3). Существует прямая зависимость между захватом препарата и степенью пролиферативной активности опухолевых клеток, а также экспрессией ответственного за трансмембранный перенос белка транспортера GLUT 1 [5, 17, 18]. Растущая популярность позитронно-эмиссионной томографии стимулировала проведение ряда сравнительных исследований информативности остеосцинтиграфии и ПЭТ при диагностике изменений в скелете. В части случаев отмечено, что некоторые метастатические очаги остаются инертными с точки зрения гликолитической активности, что объясняет более низкую чувствительность ПЭТ. Кроме этого, в ряде анатомических регионов высокая гликолитическая активность нормальных тканей может затруднять визуализацию костных метастазов – поясничный



Al V. Taira 2007

Рис.3. Фрагменты позитронно-эмиссионной томограммы с <sup>18</sup>F-ФДГ, совмещенных сканов (ПЭТ-КТ) и компьютерной томограммы большой карциномой легкого. Метастатические очаги в позвонке и вертлужной впадине, невидимые при КТ.



Einat Even-Sapir, 2004

Рис. 4. Фрагменты компьютерной томограммы, позитронно-эмиссионной томограммы с <sup>18</sup>F-ФДГ и совмещенных сканов (ПЭТ-КТ). Ложноположительное заключение ПЭТ-КТ о наличии метастазов в кости у больного с карциномой предстательной железы. Вверху – субхондральная киста, внизу – оссифицирующая энхондрома.

отдел позвоночника, лопатка, крестец, кости черепа [7, 35, 38]. Тщательный сравнительный анализ информативности обоих методов привел к заключению о сопоставимой чувствительности, специфичности, а также точности ПЭТ и остеосцинтиграфии. Детальный анализ продемонстрировал более высокую чувствительность остеосцинтиграфии при диагностике остеобластических метастазов (95% против 74%) и преимущество ПЭТ при выявлении остеолитических очагов (92% против 73%). Таким образом, ПЭТ может рассматриваться в качестве дополнительного метода диагностики остеолитических костных метастазов. Следует отметить, что совмещенные ПЭТ-КТ томографы обеспечивают более высокую точность получаемой диагностической информации за счет увеличения разрешающей способности (менее 5 мм) и возможности точной визуализации анатомических структур. Применение ПЭТ-КТ особенно ценно в комплексном выявлении отдаленных и локальных метастазов, например, при раке легкого [20]. Основным недостатком ПЭТ является низкая чувствительность при обнаружении метастатических очагов с невысокой гликолитической активностью и высокое накопление <sup>18</sup>F-ФДГ при некоторых доброкачественных пролиферативных и/или воспалительных процессах (рис.4).

### Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ), созданная в 80-х годах прошлого столетия (P.Lauterbur), в настоящее время признана неотъемлемым методом исследования скелета. Она основана на феномене ядерно-магнитного резонанса протонов водорода, что позволяет получать изображения тканей, отличающихся высокой естественной контрастностью. МРТ уступает рентгенологическому исследованию в оценке состояния костного вещества, имеющего низкую протонную плотность, однако обеспечивает наилучшую визуализацию костного мозга и окружающих мягких тканей. Для выявления метастатических очагов в костном мозге (режим «все тело») большинство авторов рекомендуют использовать импульсную последовательность градиентное эхо (GRE) с формированием T1-взвешенных изображений, а также инверсию-восстановление с подавлением сигнала от жира (STIR). Оценка распространения опухолевой инфильтрации и уточнение ее типа, требует получения T2-ВИ (SE) и дополнительного внутривенного контрастирования препаратами гадолиния (перфузионная МРТ). Остеобластические очаги характеризуются низким сигналом на T1 и T2-ВИ, остеолитические – низким на T1 и высоким на T2-ВИ. Для всех типов метастазов сигнал на STIR может быть повышен, что зачастую связано с перифокальным отеком и гиперемией вокруг пораженной зоны. МРТ позволяет выявить костные метастазы на этапе межтрабекулярной опухолевой инфильтрации костного мозга, которая протекает без существенного разрушения костного вещества и не видна при КТ и остеосцинтиграфии (рис.5, 6) [8, 24, 25, 27, 32, 43]. Чувствительность метода при диагностике костных метастазов приближается к

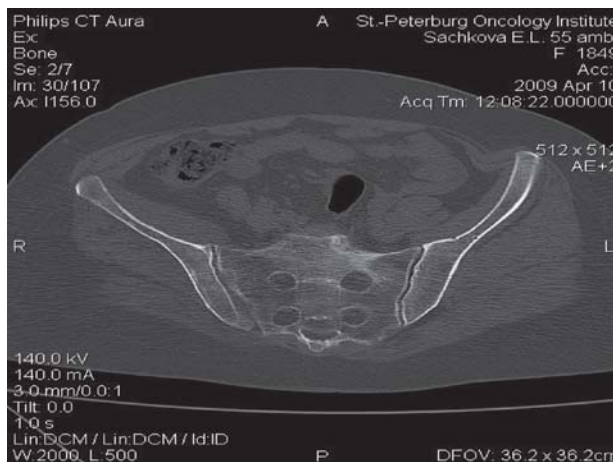


Рис.5. Фрагмент компьютерной томограммы костей таза у больной карциномой молочной железы. Данных за наличие костных метастазов не получено.



Рис.6. Фрагмент магнитно-резонансной томограммы этой же больной (FSE, T1-ВИ). Хорошо видны множественные метастатические очаги.

100%, однако имеющиеся ложноположительные результаты – воспалительные изменения, травма, доброкачественные опухолевые и опухолеподобные процессы, снижают специфичность до 69% [10, 19]. Необходимо отметить, что правильная интерпретация данных МРТ зачастую невозможна без рентгенологического исследования, более точно выявляющего злокачественную природу поражения скелета.

### Рентгенография и компьютерная томография (КТ)

Хорошо известно, что при обычной рентгенографии удастся выявить лишь те очаги деструкции, где разрушение костных балок превышает 30% [42]. Особенно низкая чувствительность рентгенографии отмечена при локализации очагов в сложных для исследования анатомических областях (позвонки, лопатка, кости черепа и таза), что обуславливает целесообразность применения здесь КТ. Основным преимуществом этих методов является высокая специфичность.

Получаемая с помощью КТ информация позволяет существенно уточнить границы опухолевого поражения как в кости, так и в окружающих мягких тканях, выбрать место для биопсии и, что крайне важно, планировать оперативное вмешательство и/или лучевую терапию.

**Дифференциальная диагностика метастатического поражения скелета**

При верифицированной первичной опухоли множественные деструктивные очаги в скелете, как правило, дифференциальной диагностики не требуют. Однако,

несмотря на кажущуюся легкость постановки диагноза, существует целый ряд патологических процессов, имитирующих метастатическое поражение скелета. Даже множественность поражения не всегда помогает решить вопрос о диагнозе. При солитарных же очагах или отсутствии информации о первичной опухоли, дифференциально-диагностические сложности еще более выражены. Основные дифференциально-диагностические ряды в зависимости от типа метастатических очагов (остеолизитические и остеобластические), а также их возможные источники представлены на рис.7-10.

**Основные источники остеолитических метастазов**



Рис.7. Основные источники остеолитических метастазов.

**Основные источники остеобластических метастазов**

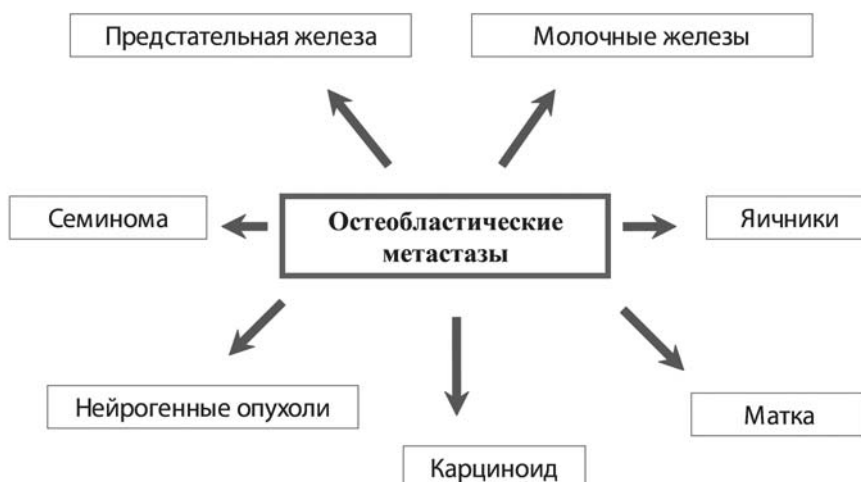


Рис.8. Основные источники остеобластических метастазов.



Рис.9. Дифференциальный лучевой диагноз остеолитических метастазов.



Рис.10. Дифференциальный лучевой диагноз остеобластических метастазов.

## Заключение

Таким образом, для скрининга метастатического поражения скелета используют остеосцинтиграфию (<sup>99m</sup>Tc) или магнитно-резонансную томографию в режиме «все-тело» [22]. Применение ПЭТ особенно целесообразно в случаях единовременной комплексной диагностики локальных и отдаленных метастазов. Выбор

метода зависит от его технической и финансовой доступности. Так, остеосцинтиграфия дешевле МРТ в три, а ПЭТ в шесть раз [23, 29, 34]. В целом, рентгенография и КТ обладают низкой чувствительностью, но высокой специфичностью, а остеосцинтиграфия, МРТ и ПЭТ высокой чувствительностью, но менее выраженной специфичностью [17, 18, 20, 41].

## Список литературы

1. Веснин А.Г., Семенов И.И. Атлас лучевой диагностики опухолей опорно-двигательного аппарата. – СПб, 2002. – С.129-139.
2. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. – М.:Триада-Х. – 2002. – С.56-60.
3. Лагунова И.Г. Опухоли скелета. – М., 1962. – С.227-246.
4. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. – С.280-285.
5. Позитронная Эмиссионная Томография: Руководство для врачей / Под ред. А.М. Гранова и Л.А. Тютина. – СПб: Фолиант. – 2008. – С.182-188.
6. Abrams H.L., Spiro R., Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases // *Cancer*. – 1950. – Vol.3. – P.74-85.
7. Abe K., Sasaki M., Kuwabara Y. et al. Comparison of 18FDG-PET with 99mTc-HDMP scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with breast cancer // *Ann. Nucl. Med.* – 2005. – Vol.19. – P.573-579.
8. Algra P.R., Bloem J.L., Tissing H. et al. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy // *Radiographics*. – Mar.1991. – Vol.11. – №2. – P.219-232.
9. Bellamy E.A., Nicholas D., Ward M. et al. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast // *Clin. Radiol.* – Jul, 1987. – Vol.38. – №4. – P.351-355.
10. Berquist T.H. MRI of the Musculoskeletal System // 5 ed. – Lippincott Williams and Wilkins. – 2006. – P.875-902.
11. Berrettoni B., Carter J.R. Mechanisms of cancer metastasis to bone // *J. Bone Joint Surg Am.* – 1986. – Vol.68. – P. 308-312.
12. Bonakdarpour A., Reinius W.R., Khurana J.S. Editors. Diagnostic Imaging of Musculoskeletal Diseases. A Systematic Approach // Springer Science+Business Media, LLC. – 2010. – P.302-308.
13. Brown B., Laorr A., Greenspan A., Stadalnik R. Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases // *Clin Nucl Med.* – 1994. – Vol.19. – P.194-196.
14. Citrin D.L., Bessent R.G., Greig W.R. A comparison of the sensitivity and accuracy of the 99m Tc-phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases // *Clin Radiol.* – 1977. – Vol.28. – P.107-117.
15. Claus-Peter Adler. Knochenkrankheiten // Georg Thieme Verlag Stuttgart. – New York. – 1983. – S.216-226.
16. Coerkamp E.G., Kroon H.M. Cortical bone metastases // *Radiology*. – 1988. – Vol.169. – P.525-528.
17. Cook G.J., Fogelman I. Detection of bone metastases in cancer patients by 18 F-fluoride and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Q. J. Nucl. Med.* – Mar., 2001. – Vol.45. – №1. – P.47-52.
18. Cook G.J., Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases // *Cancer*. – Jun, 2000. – Vol.88. – P.2927-2933.
19. Daffner R.H., Lupetin A.R., Dash N. et al. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow // *Amer. Roentgenol.* – 1986. – Vol.1146. – P.353-358.
20. Delbeke D., Martin W.H. Positron emission tomography imaging in oncology // *Radiol. Clin. North Am.* – Sep.2001. – Vol.39. – № 5. – P.883-917.
21. Delbeke D., Powers T.A., Sandler M.P. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases // *Skeletal Radiol.* – 1990. – Vol.19. – P.113-116.
22. Dickinson F., Liddicoat A., Dbingsa R., Finlay D. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases // *Clin. Radiol.* – Aug., 2000. – Vol.55. – №8. – P.653.
23. Ell P.J. Skeletal imaging in metastatic disease // *Curr Opin Radiol.* – Dec., 1991. – Vol.3. – №6. – P.791-796.
24. Eustace S., Tello R., DeCarvalho V. et al. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99m Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases // *Amer. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol.169. – P.1655-1661.
25. Evans A.J., Robertson J.F. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy for screening in bone metastases // *Clin Radiol.* – Aug., 2000. – Vol.55. – №8. – P.653-654.
26. Forbes G. Radiographic manifestations of bone metastases from renal carcinoma // *Amer. J. Roentgenol.* – 1977. – Vol.129. – P.61-66.
27. Frank J.A., Ling A., Patronas N.J. et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy // *AJR Amer. J. Roentgenol.* – Nov., 1990. – Vol.155. – №5. – P.1043-1048.
28. Galasko C.S.B. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone // *Clin. Orthop.* – 1982. – Vol.69. – P.20-27.
29. Gold R.I., Seeger L.L., Bassett L.W., Steckel R.J. An integrated approach to the evaluation of metastatic bone disease // *Radiol. Clin. North Amer.* – Mar., 1990. – Vol.28. – №2. – P.471-483.
30. Greenspan A., Jundt G., Remagen W. Differential Diagnosis in Orthopaedic Oncology // 2nd ed. – Lippincott Williams and Wilkins. – 2007. – P.458-478.
31. Jambekar N.A., Borges A. Metastases involving bone. In: Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. eds. // World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone Lyon: IARS Press. – 2002. – P.334-335.



32. *Kattapuram S.V., Khurana J.S., Scott J.A., el-Khoury G.Y.* Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases // *Skeletal Radiol.* – 1990. – Vol.19. – №2. – P.113-116.
33. *Kido D.K., Gould R., Taati F. et al.* Comparative sensitivity of CT scans, radiographs, and radionuclide bone scans in detecting metastatic calvarial lesions // *Radiology.* – 1978. – Vol.128. – P.371-375.
34. *Martin W.H., Delbeke D., Patton J.A., Sandler M.P.* Detection of malignancies with SPECT versus PET, with 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose // *Radiology.* – Jan., 1996. – Vol.198. – №1. – P.225-231.
35. *Mathieu I., Mazy S., Willemart B. et al.* Inconclusive triple diagnosis in breast cancer imaging: is there a place for scintimammography? // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2005. – Vol.46. – P.1574-1581.
36. *McDougall I.R., Kriss J.P.* Screening for bone metastases. Are only scans necessary? // *JAMA.* – 1975. – Vol.231. – P.46-50.
37. *Meyers S.P.* MRI of Bone and Soft Tissue Tumors and Tumorlike Lesions Thieme Stuttgart. – New York, 2008. – P.1-16.
38. *Nieweg O.E., Rijk M.C., Olmos R.A.V., Hoefnagel C.A.* Sentinel node biopsy and selective lymph node clearance – impact on regional control and survival in breast cancer and melanoma // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol.32. – P.631-634.
39. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Lancet.* – 1889. – Vol.133. – P.571-573.
40. *Roodman G.D.* Mechanisms of bone metastasis // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.350. – P.1655-1664.
41. *Schirrmeyer H., Gublmann A., Kotzerke J. et al.* Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with fluoride ion and positron emission tomography // *J. Clin. Oncol.* – Aug., 1999. – Vol.17. – №8. – P.2381-2389.
42. *Soderlund V.* Radiological diagnosis of skeletal metastases // *Europ. Radiol.* – 1996. – Vol.6. – P.587-595.
43. *Steiner R.M., Mitchell D.G., Rao V.M., Schweitzer M.E.* Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease // *Radiol. Clin. North Am.* – Mar., 1993. – Vol.31. – №2. – P.383-409.
44. *Unni K.K.* Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases // 5nd ed. Lippincott-Raven. Philadelphia. – 1996. – P.143-196.