OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Microcomputed tomographyを用いた前立腺癌骨転移における海綿骨三次元微細構造の解析
Author(s)	玉田, 勉
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(13), p. 746-751
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19351
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Microcomputed tomographyを用いた前立腺癌骨転移における海綿骨三次元微細構造の解析

玉田　勉

川崎医科大学放射線科

Three-dimensional Microstructural Analysis of Human Lumbar Vertebrae Using Microcomputed Tomography in Bone Metastasis from Prostate Cancer

Tsutomu Tamada

Prostate cancer frequently metastasizes to bone, inducing osteosclerotic lesions. However, the morphological details of bone metastasis of prostate cancer have not been clarified. The trabecular bone structure of bone metastasis from prostate cancer was investigated in three dimensions using microcomputed tomography (micro-CT). A total of 17 cubes of the lumbar spine of a 77-year-old man with prostate cancer were excised post mortem: four of them from non-metastatic and the rest from metastatic sites. The samples were measured using micro-CT with a resolution of 23.2 μm and the standard structural indices and degree of anisotropy were computed. After micro-CT measurement, the samples were tested in a destructive manner for the assessment of mechanical properties. Samples from the metastatic sites showed significantly higher values than those from non-metastatic sites for bone volume (BV), bone surface (BS), bone volume fraction (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th), and trabecular number (Tb.N) ($p < 0.005$). Bone surface density (BS/BV) and trabecular separation (Tb.Sp) were significantly higher in the samples from non-metastatic sites ($p < 0.001$). Samples from metastatic sites showed a more isotropic arrangement of trabecular bone than those from non-metastatic sites. Three-dimensionally reconstructed images depicted several different patterns of sclerotic bone metastasis, and osteolytic appearance was observed in all of them. Structural parameters such as BV/TV were well correlated with the mechanical properties ($r = 0.899$). The present study clarified the trabecular microstructure of bone metastasis from prostate cancer and suggests that both osteolysis and osteogenesis progress while interacting with each other in all phases of bone metastasis.

Research Code No.: 505.1

Key words: *Prostate cancer, Bone metastasis, Microcomputed tomography, Trabecular bone structure, Osteoblastic*

Received Jun 12, 2000; revision accepted July 11, 2000

Department of Radiology, Kawasaki Medical School

別刷請求先
〒701-0192　岡山県倉敷市松島 577
川崎医科大学放射線診断学教室
玉田　勉

はじめに

骨は悪性腫瘍の血行性転移を来しやすい部位の一つである．成人における骨転移の75％以上は，前立腺癌，乳癌，腎癌あるいは肺癌を原発巣とする[1]．特に前立腺癌は剖検時にその84％以上に骨転移が確認され，乳癌，甲状腺癌や腎癌よりも高率に骨転移を起こす[2)-5)]．また，前立腺癌は，米国では65歳以上の男性の癌死の原因として最も多く，肺癌や大腸癌よりも多数を占める[6]．従来，日本人の前立腺癌の発生率は白人の数分の一程度といわれていたが，近年の生活習慣の欧米化と高齢化社会の到来により，今後本邦でもその発生率が増加してくることが予想される[7]．

多くの悪性腫瘍では，溶骨性転移を示すのに対して，前立腺癌では約90％が造骨性転移を示すのが特徴である[8)-10)]．前立腺癌の骨転移部でみられる異常な骨形成には，腫瘍細胞によって産生されるtransforming growth factor-β (TGF-β)，fibroblast growth factor (FGF)，plasminogen activator sequenceやbone morphogenetic protein (BMP)などが関与するとされている[11]．しかし，動物モデルの作成が困難なため，前立腺癌の造骨性骨転移の詳しい機序はいまだ明らかでない．

前立腺癌骨転移のX線像で骨硬化性変化を呈する部位は，非脱灰の骨病理組織像では異常な骨梁の増加が認められる[12]．しかし，従来の骨形態計測法[13]では海綿骨の骨微細構造を二次元のレベルでは把握できるものの，骨梁の連続性や異方性などの三次元的な情報を得るには限界を有し，その詳細は不明である．そこで，剖検時に採取した前立腺癌骨転移症例の腰椎を用いて，骨転移における骨硬化性変化の骨微細構造を高分解能連続断層画像の得られるmicrocomputed tomography (micro-CT)により三次元的に解析し，骨転移における反応性骨変化のメカニズムを検討した．

対　象

実験材料は多発性の骨転移を有した前立腺癌患者(77歳，男性)の剖検屍体より摘出した第2～5腰椎(L2-5)である．

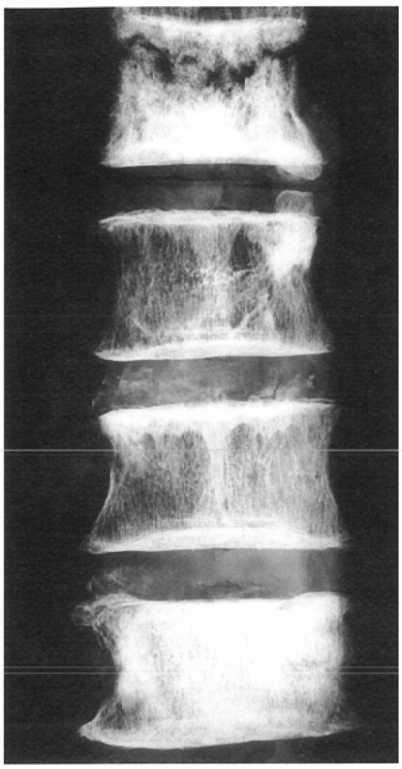

Fig. 1　Soft X-ray image of the lumbar spine (L2-L5). The sample was obtained from autopsy of a 77-year-old man with bone metastases from prostate cancer. The L2 and L5 vertebral bodies are diffusely involved.

各椎体の骨転移の有無は，生前の単純X線写真，骨シンチグラフィ，MRI，CT，および剖検屍体より摘出した腰椎の軟X線写真(アルミニウムフィルター使用，正面像：35kV，200mA，側面像：45kV，250mA)を用いて，2名の放射線科専門医が判定した．L2，L5には転移の存在が確認され，L3，L4には転移が認められなかった(Fig. 1)．摘出した椎体は椎間板レベルで切断し，椎体毎に分離した．さらに各椎体の海綿骨部を硬組織用カッターであるバンドソー(BS3000，EXACT社)を用いて，解剖学的な頭尾，前後および内外側軸に沿って一辺約5～10mmの立方体に切断した．ついで腰椎の軟X線写真を参考に，正常および転移と判断された各椎体の海綿骨部をL2-4からそれぞれ2個，L5から11個選択し，総検体数17個を解析対象とした．

方　法

1．使用micro-CT装置

Micro-CT装置はELESCAN(日鉄エレックス社)を使用した．本装置には，微小焦点のX線源と高分解能検出器が装備され，拡大率に応じて画素径が変化し，最小画素径約5 μmまでの撮影が可能である．投影ビームはファンビームデータとして得られ，CT像に画像再構成される．

2．Micro-CTによる画像取得

一辺約5～10mmの立方体に細切した骨試料を100μA，30kV，マトリックス径512×512，画素径23.20μm，スライス厚18.56μm，プロジェクション数450，積算回数6の条件で撮像し，250枚の連続断層画像を得た．1検体の撮像時間は約80分で，画像再構成時間に約90分を要した．

Table 1　The three-dimensional (3D) microstructural indices

TV	(tissue volume: mm^3)
BV	(bone volume: mm^3)
BS	(bone surface: mm^2)
BS/BV	(bone surface density: /mm)
BV/TV	(bone volume fraction: %)
Tb.Th	(trabecular thickness: μm) = 2/(BS/BV)
Tb.N	(trabecular number: /mm) = (BV/TV)/Tb.Th
Tb.Sp	(trabecular separation: μm) = (1/Tb.N) − Tb.Th

3．三次元骨梁形態パラメータの算出

三次元パラメータは，各骨試料の連続断層画像をワークステーションに転送し，三次元画像解析ソフト(TRI/3D-BON，ラトックシステム)を用いて算出した．まず，各骨試料の中央部分に96×96×120の関心領域(volume of interest：VOI)を設定し，ついで，それらのVOIからノイズ除去と2値化処理により骨梁領域を抽出し，Table 1に示す三次元パラメータを算出した．2値化処理は，ヒストグラムを参考に閾値を決定し，全ての解析に同じ閾値を用いた．なお，サイズの大きな骨試料に関しては，2カ所以上のVOIを設定して解析した．つまり，17の骨試料から，13の骨転移領域および11の非転移領域の解析結果を得た．三次元パラメータのうち，TV，BV，BS，BS/BV，BV/TVは三次元データから直接算出し，Tb.Th，Tb.NとTb.SpはParfittらのparallel plate modelの定義[14]に基づいて求めた．MIL解析(mean intercept length)[15]ではratio of length(MIL楕円球の中間軸と短軸の長さの和を2で除した値と長軸の長さの比)とangle(上下方向の軸に対する長軸の方向)を求めた．

4．骨強度の評価

骨微細構造の解析後，骨強度試験のために各骨試料を三次元画像解析を行ったVOIに近づくように一辺6mm程度まで研磨し，非骨転移(n=1)と骨転移(n=8)の強度試験用サンプルを作製した．骨強度は，頭尾方向に対する破壊的圧縮試験を骨強度測定装置(MZ-500，マルトー)により測定し，軸方向裁荷における荷重を最大100kgF，計測速度を166×10^{-3}mm/secに設定し，30秒間の圧縮による応力ひずみ曲線および弾性率を求めた．

5．検討項目

検討項目は，(1)非骨転移群と骨転移群における三次元骨梁形態パラメータの比較，(2)非骨転移群と骨転移群における骨梁異方性(MIL解析)の比較，(3)対象をBV/TVの増加に従って5群(Grade 0：非骨転移群，Grade 1：BV/TVが10%以上20%未満，Grade 2：BV/TVが20%以上30%未満，Grade 3：BV/TVが30%以上40%未満，Grade 4：BV/TVが40%以上50%未満)に分類した場合の，各群における三次元骨梁形態パラメータの特徴および三次元再構築画像による骨梁構造の観察，(4)骨強度の指標である弾性率とBV/TVの関係の検討である．

なお，統計学的検討には，(1)，(2)の2群間における比較はstudent-t testを用いて行い，有意水準はp値が0.05とし，(4)は回帰分析を行った．

Table 2 Comparison of three-dimensional (3D) microstructural indices between the non-metastatic and metastatic groups (mean ± SD)

	No metastasis (n = 11)	Metastasis (n = 13)	*t* value	*P* value
BV (mm^3)	1.08 ± 0.26	3.29 ± 1.18	6.07	0.0001
BS (mm^2)	23.23 ± 4.66	53.81 ± 19.31	5.11	0.0001
BS/BV (/mm)	21.74 ± 1.23	16.89 ± 3.81	4.03	0.0006
BV/TV (%)	9.76 ± 2.36	29.76 ± 10.68	6.07	0.0001
Tb.Th (μm)	92.30 ± 5.59	124.13 ± 28.25	3.66	0.0014
Tb.N (/mm)	1.05 ± 0.21	2.45 ± 0.87	5.11	0.0001
Tb.Sp (μm)	895.34 ± 206.30	335.24 ± 153.53	7.62	0.0001

BV, bone volume; BS, bone surface; BS/BV, bone surface density; BV/TV, bone volume fraction; Tb.Th, trabecular thickness; Tb.N, trabecular number; Tb.Sp, trabecular separation.

結　果

1．非骨転移群と骨転移群における三次元骨梁形態パラメータの比較

骨転移群は非骨転移群に比して，BV，BS，BV/TV，Tb.Th，Tb.Nは有意な高値を，BS/BV，Tb.Spは有意な低値を示した(Table 2)．

2．非骨転移群と骨転移群における骨梁異方性の比較

MIL解析の結果，ratio of lengthは非骨転移群が0.849 ± 0.056(平均 ± SD)mm，骨転移群が0.897 ± 0.041mmで骨転移群が有意な高値($p = 0.023$)を示した．一方，angleは非骨転移群では13.7 ± 35.9度，非骨転移群では4.440 ± 50.4度で両群間に有意な差は認めなかった．

3．BV/TVの変化と三次元骨梁構造との関係

対象をBV/TVの増加に従ってGrade 0(非骨転移：n = 11個)およびGrade 1-4(骨転移：Grade 1 n = 3，Grade 2 n = 3，Grade 3 n = 4，Grade 4 n = 3)の5群に分類した場合，各群には以下のような特徴が認められた．

Grade 0は正常の海綿骨像を呈し，rod-likeやplate-likeを示す骨梁構造が明瞭に描出された(Fig. 2)．骨転移部のうち，Grade 1では骨梁幅の増加がほとんどみられず，主に骨梁数の増加が認められた．Grade 2はGrade 1と比べて骨梁数，骨梁幅のいずれも増加を示した．Grade 3はGrade 2と比べて主に骨梁幅が増加し，Grade 4はGrade 3と比較して骨梁数が増加し，骨梁間隙が低下する一方，骨梁幅も低下を示した．以上のように骨梁の増加に従って骨転移部は4つの異なった段階が観察された(Fig. 3)．またGrade 1～4の骨硬化性変化のいずれの段階においても骨梁の増加とともに骨吸収による骨梁の不整な細小化や途絶，破壊像が観察された(Fig. 4)．

4．骨強度と骨梁構造との関係

骨強度試験により得られた骨転移群(n = 8)の弾性率とBV/TVとの回帰分析の結果をFig. 5に示す．骨転移部の弾性率はBV/TVの増加に従って増加し($r = 0.899$)，さらに非骨転移部の弾性率は1182.97N/mm，BV/TVは12.40%で，いずれも骨転移部で高値を示した．

考　察

Micro-CTは，産業用に開発された高分解能非破壊検査装置であり，最近，海綿骨の骨梁や微細冠血管などの三次元構築の解析ツールとして応用されている[16),17)]．ヒトの骨試料を解析した報告も多くみられ[18)-22)]，骨粗鬆症などの代謝性骨疾患における病態解析での有用性が期待されている．今回の検討では従来の解析に準じた方法を採用し，解像度などを決定した．また，非転移部位の三次元再構築画像で観察されたrod様やplate様の骨梁構造は，これまでの報告に

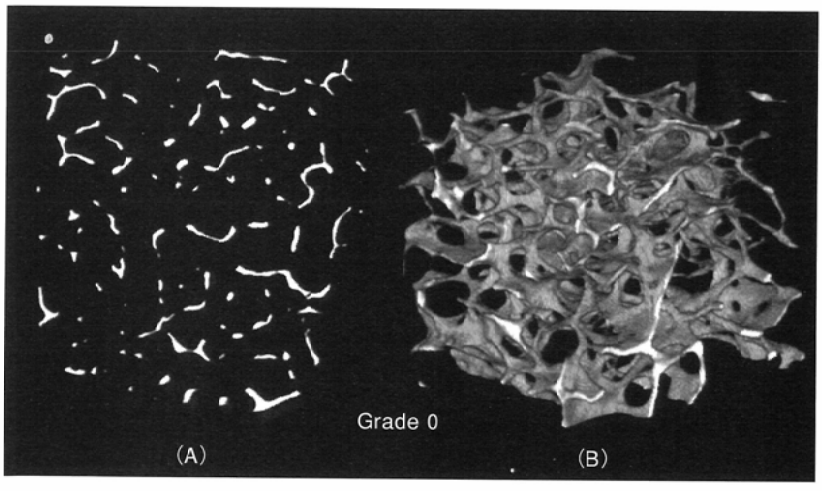

Fig. 2 Grade 0: normal trabecular bone. The two-dimensional (2D) (A) and three-dimensional (3D) (B) images of normal trabecular bone sample from a prostate cancer patient obtained using microcomputed tomography (micro-CT) are shown. The 2D image was obtained at a single slice (512 × 512 image matrix), and the 3D image was obtained from reconstruction of 250 consecutive slices. The 3D image clearly shows both trabecular rod-like and plate-like structures, which are not recognized in the 2D image.

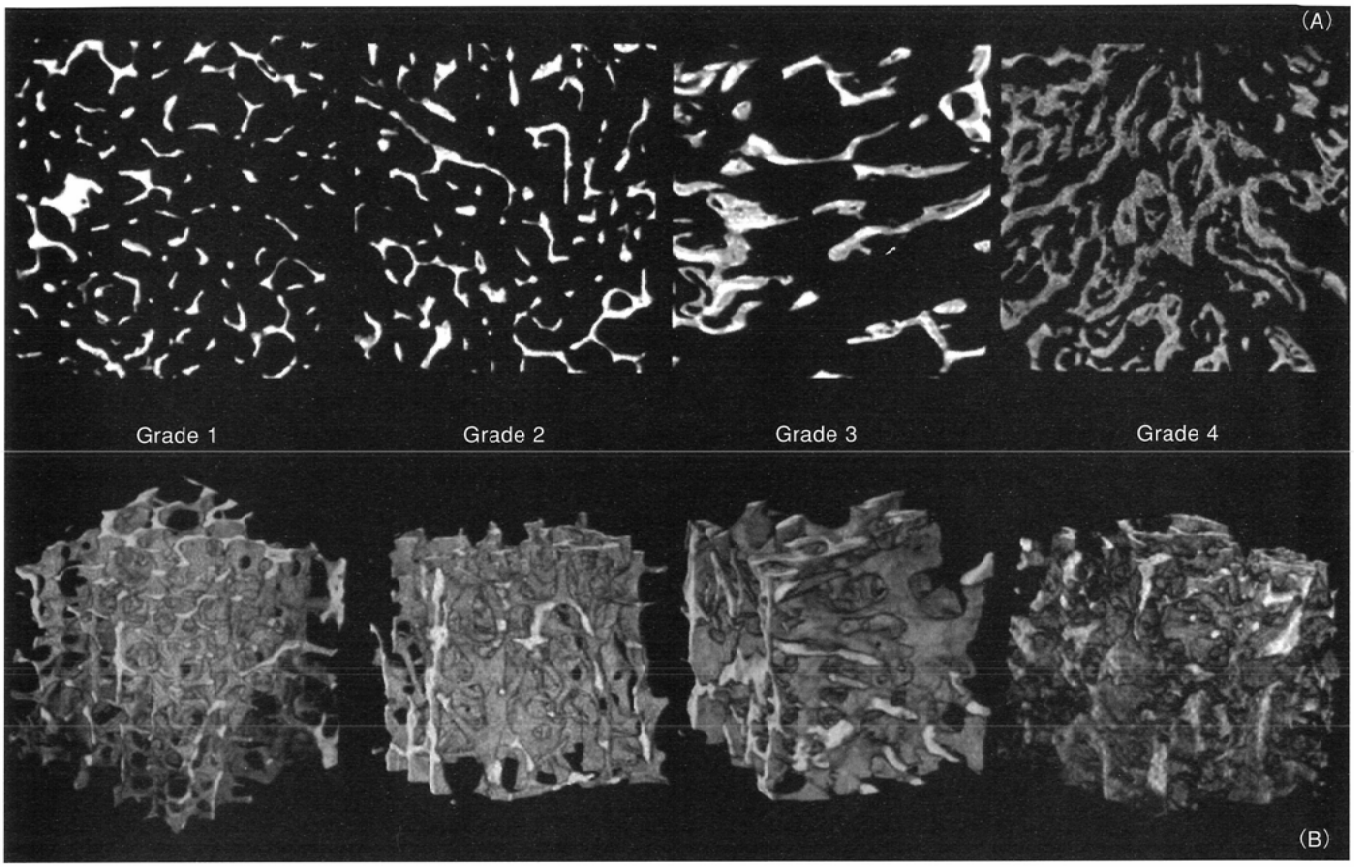

Fig. 3　Grades 1 to 4: metastatic trabecular bones. 2D(A)and 3D(B)images of human trabecular bone samples from the prostate cancer patient obtained using micro-CT. Tb.N in Grade 1 is greater than in Grade 0. In Grade 2, Tb.Th is also greater, and is markedly so in Grade 3. In Grade 4, Tb.N is higher and so Tb.Sp is less. Tb.Th is also less in Grade 4, however.

一致する結果である[18),21)].

今回の検討結果では，骨転移部は，非骨転移部に比べ海綿骨体積，骨表面積，bone volume fraction，骨梁幅，骨梁数が有意な上昇を示したのに対して，bone surface density，骨梁間隙は有意な低下を示した．これは，前立腺癌の骨転移では三次元的に骨梁が増加し，また骨梁の増加に伴いbone surface densityが低下していることを意味している．すなわち，骨転移巣では三次元的な骨梁構造の複雑性が乏しくなっているものと思われる．またMIL解析により，骨転移部では正常海綿骨に比して骨梁がよりisotropicな配列を呈していることが明らかになった．骨転移巣の病的骨形成部位では，正常部位に比べて骨形成に対する荷重などの力学的刺激の影響が少なく，骨梁の異方性が低下したものと考えられる．

骨転移部の三次元再構築画像から，軟X線写真で骨硬化性変化が非常に強い部位においても狭い骨梁間隙を有する不整な骨梁構造が観察された．さらに，骨梁の増加に伴って，(1)主に骨梁数が増加，(2)骨梁幅が増加，(3)骨梁数が増加し，骨梁間隙が低下する一方，骨梁幅も低下という異なった段階が認められた．また，これらのいずれの段階においても骨吸収を示す骨梁の不整な細少化，途絶や破壊像が伴っていた．ただし，これらの段階と病態の進行との関係については，今回の検討では経時的な観察が行われていないため不明である．

今回観察された形態学的に異常な骨梁の増加の原因としては，前立腺癌の骨転移部で骨形成と同時に骨吸収の亢進が認められることを反映している可能性が考えられる[23)–26)]．また，骨転移巣での骨形成自体も正常の骨形成とは異なっ

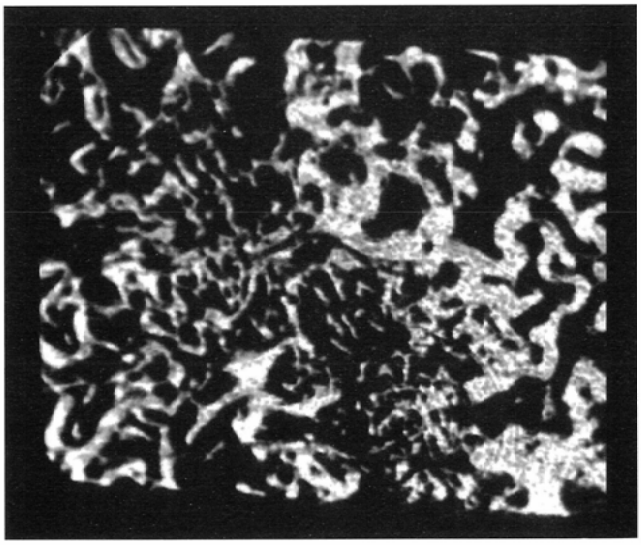

Fig. 4　Grade 4. 2D image of trabecular bone sample from the prostate cancer patient obtained using micro-CT. The image shows sclerotic change as well as osteolytic change of trabecular bone.

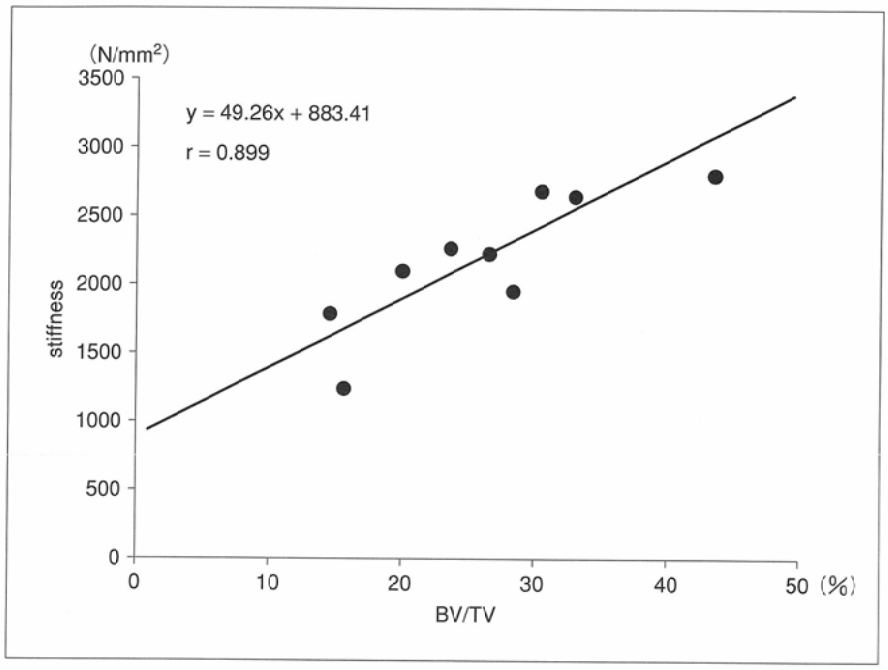

Fig. 5 Relation between bone volume fraction (BV/TV) obtained from micro-CT and stiffness in the samples from metastatic sites.

たパターンが予想される．すなわち，前立腺癌の骨転移では，骨形成マーカーのうちcarboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP)，bone specific alkaline phosphatase (B-ALP)の有意な上昇は認められるが，osteocalcin (OC)の上昇は認められないことが多い[23),24)]．In vitroの実験結果では，骨芽細胞から産生，分泌される骨形成マーカーのうち，PICPは骨形成の初期の増殖過程，B-ALPは中期段階の骨基質の形成，OCは後期の石灰化で発現する[27)-29)]とされている．PICPやALPの特異的な上昇が骨梁構造に及ぼす影響は不明であるが，骨梁構造の変化と骨芽細胞系の異常増殖との関連性も十分考えられる．一方，石灰化障害による骨梁内部の密度不均一については，今回のmicro-CT画像では観察されなかった．

前立腺癌骨転移の骨吸収の増加は，骨吸収マーカーの測定結果のほかに骨組織形態学的な検討やX線像でも認められている[10),30),31)]．また，びまん性の造骨性骨転移の一部で，血中のカルシウムが骨に多量に沈着し，血中カルシウムの恒常性を保つために反応性に副甲状腺ホルモンが分泌され，全身の骨吸収を刺激するような病態も報告されている[32),33)]．今回行った骨微細構造の三次元解析の結果は，前立腺癌骨転移の骨代謝状態を反映し，前立腺癌の骨転移巣を形成する過程において異常な骨形成と同時に骨吸収も行われていることを形態学的に示したものと考えられる．

前立腺癌の骨転移は骨硬化性変化を示すにもかかわらず，病的骨折を起こし[34),35)]，さらに骨折に起因する播種性血管内凝固症候群を呈する症例も報告されている[36),37)]．骨折は骨梁の増加に対して，骨強度が低下しているためと考えられる．しかし骨折を起こす部位は長管骨が多く，駆幹骨は少ないとされる[34),35)]．今回行った腰椎の頭尾方向からの圧縮試験でも，骨転移部の弾性率はbone volume fractionの増加に伴って増加し，いずれも非骨転移部に比して高値を示した．

前立腺癌骨転移における反応性骨変化のメカニズムを，micro-CTにより海綿骨骨微細構造を三次元的に解析したが，より詳細な三次元構造とその病態把握のためには，今後骨硬化性変化の経時的な観察，良性造骨性疾患との対比等が必要と思われる．

ま と め

1．Micro-CTを用いて，前立腺癌の骨転移における骨微細構造を三次元的に解析した．

2．骨微細構造を三次元骨梁形態パラメータを用いて解析した結果，骨転移群ではBV，BS，BV/TV，Tb.Th，Tb.Nが有意の高値を，BS/BV，Tb.Spが有意の低値を示した．また，MIL解析により骨転移部では正常部よりも骨梁がisotropicな配列を示すことが示された．

3．三次元画像を視覚的に評価した結果，骨転移巣を形成する過程において骨形成と骨吸収は相互に関連して行われている可能性が示唆された．

4．骨強度試験の結果，骨転移部においても骨梁の増加に従って弾性率の増加が認められることが明らかとなった．

謝辞

稿を終えるにあたり，ご指導，ご校閲を賜りました川崎医科大学放射線医学教室　福永仁夫教授ならびに曽根照喜助教授に深甚なる謝意を表します．また本研究にご協力いただいた岡山大学歯学部口腔病理学講座　永井教之教授，井上正久先生ならびに川崎医科大学放射線医学教室の諸兄に深く感謝します．

なお，本研究の一部は川崎医科大学プロジェクト研究費(11-401)および日本私学振興財団私立大学等経常費補助金特別補助(大学院特別経費・学生分，1998年度)の助成を受け行われた．

本論文の要旨は，第59回日本医学放射線学会総会(平成12年4月，横浜)において発表した．

文　献

1) Rosenberg AE: Skeletal system and soft tissue tumors. (In) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL ed: Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. 1213–1271, 1994, WB Saunders, Philadelphia
2) Drury RAB, Palmer PH, Highman WJ: Carcinomatous metastasis to the vertebral bodies. J Clin Patho 17: 448–457, 1964
3) Franks LM: The spread of prostatic cancer. J Path Bact 72: 603–611, 1956
4) Elkin M, Mueller HP: Metastases from cancer of the prostate. Cancer 7: 1246–1248, 1954
5) Abrams HI: Skeletal metastases in carcinoma. Radiology 55: 534–538, 1950
6) Yancik R: Epidemiology of cancer in the elderly current status and projections for the future. RAYS 22: 3–9, 1997
7) Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE: Epidemiology of prostatic cancer. (In) Skinner DG, Lieskovsky G ed: Diagnosis and management of genitourinary cancer. 40–45, 1988, WB Saunders, Philadelphia
8) Koutsilieris M: Osteoblastic metastasis in advanced prostate cancer. Anticancer Res 13: 443–450, 1993
9) Jacobs SC: Spread of prostatic cancer to bone. Urology 21: 337–344, 1983
10) Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, et al: Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma with special reference to osteomalacia. Cancer 51: 918–924, 1983
11) Mundy GR, Yoneda T: Facilitation and suppression of bone metastasis. Clin Orthop Relat Res 312: 34–44, 1995
12) Aoki J, Yamamoto I, Hino M, et al: Sclerotic bone metastasis; Radiologic-pathologic correlation. Radiology 159: 127-132, 1986
13) 高橋栄明：海綿骨骨梁の微細構造とその連結性の計測．高橋栄明編：骨形態計測ハンドブック，第2版，83–86，1997，西村書店，新潟
14) Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al: Bone histomorphometry; Standardization of nomenclature, symbols, and units; Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. J Bone Miner Res 2: 595–610, 1987
15) Whitehouse WJ: The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. J Microsc 101: 153–168, 1974
16) Müller R, Hahn M, Vogel M, et al: Morphometric analysis of noninvasively assessed bone biopsies; Comparison of high-resolution computed tomography and histologic sections. Bone 18: 215–220, 1996
17) Jorgensen SM, Demirkaya O, Ritman EL: Three-dimensional imaging of vasculature and parenchyma in intact rodent organs with X-ray micro-CT. Am J Physiol 275: 1103–1114, 1998
18) Hildebrand T, Laib A, Müller R, et al: Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone; Microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. J Bone Miner Res 14: 1167–1174, 1999
19) Laib A, Rüegsegger P: Calibration of trabecular bone structure measurements of in vivo three-dimensional peripheral quantitative computed tomography with 28-μm-resolution microcomputed tomography. Bone 24: 35–39, 1999
20) Ito M, Nakamura T, Matsumoto T, et al: Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. Bone 23: 163–169, 1998
21) Müller R, Van Campenhout H, Van Damme B, et al: Morphometric analysis of human bone biopsies; A quantitative structural comparison of histological sections and micro-computed tomography. Bone 23: 59–66, 1998
22) Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, et al: A morphometric comparison of trabecular structure of human ilium between microcomputed tomography and conventional histomorphometry. Calcif Tissue Int 61: 493–498, 1997
23) Tamada T, Sone T, Tomomitsu T, et al: Biochemical markers for the detection of bone metastasis in patients with prostate cancer; The diagnostic efficacy and the influence of hormonal therapy. J Bone Miner Metab (in press)
24) Koizumi M, Maeda H, Yoshimura K, et al: Dissociation of bone formation markers in bone metastasis of prostate cancer. Br J Cancer 75: 1601–1604, 1997
25) Takeuchi S, Arai K, Saitoh H, et al: Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. J Urol 156: 1691–1695, 1996
26) Koizumi M, Yamada Y, Takiguchi T, et al: Bone metabolic markers in bone metastases. J Cancer Res Clin Oncol 121: 542-548, 1995
27) Zhou H, Choong P, McCarthy R, et al: In situ hybridization to show sequential expression of osteoblast gene markers during bone formation in vivo. J Bone Miner Res 9: 1489–1499, 1994
28) Risteli L, Risteli J: Biochemical markers of bone metabolism. Ann Med 25: 385–393, 1993
29) Stein GS, Lian JB, Owen TA: Relationship of cell growth to the regulation of tissue-specific gene expression during osteoblast differentiation. FASEB J 4: 3111–3123, 1990
30) Percival RC, Urwin GH, Harris S, et al: Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. Eur J Surg Oncol 13: 41–49, 1987
31) Urwin GH, Percival RC, Harris S, et al: Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. Br J Urol 57: 721–723, 1985
32) Berruti A, Piovesan A, Torta M, et al: Biochemical evaluation of bone turnover in cancer patients with bone metastases; Relationship with radiograph appearances and disease extension. Br J Cancer 73: 1581-1587, 1996
33) Rico H, Uson A, Hernandez ER, et al: Hyperparathyroidism in metastases of prostatic carcinoma; A biochemical, hormonal and histomorphometric study. Eur Urol 17: 35–39, 1990
34) Smith JA Jr, Soloway MS, Young MJ, et al: Complication of advanced prostate cancer. Urology 54: 8–14, 1999
35) Galasko CS: Pathologic of fractures secondary to metastatic cancer. J R Coll Surg Edinb 19: 351–362, 1974
36) Ward WG, Hosseinian AA: Disseminated intravascular coagulopathy (DIC) complicating intramedullary fixation of impending femur fracture from metastatic prostate cancer. Orthopedics 18: 1115–1119, 1995
37) Olson SA, Humphreys WG, Allen WC, et al: Disseminated intravascular coagulation complicating Ender's nailing of a pathologic fracture in prostatic carcinoma. Clin Orthop 258: 242–244, 1990