

Knochenmetastasen – Abklärung und Therapie

Kourosh Modaressi^a, Beata Bode-Lesniewska^b, Gabriela Studer^c, Silvia Hofer^d, Bruno Fuchs^a

Sarkomzentrum Zürich

^a Universitätsklinik Balgrist, Zürich

^b Institut für klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

^c Klinik für Radio-Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

^d Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessenz

- Eine optimale Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen erfolgt durch interdisziplinäre Zusammenarbeit.
- Tumorpatienten mit zunehmenden oder neu aufgetretenen Schmerzen, einer pathologischen Fraktur, einer Hyperkalzämie oder steigender alkalischen Phosphatase sollen auf Knochenmetastasen abgeklärt werden.
- Bei singulären Knochenmetastasen ohne Weichteilmetastasen kann ein kurativer Therapieansatz verfolgt werden; bei multiplen Metastasen hat die Steigerung der Lebensqualität Priorität.
- Durch frühzeitigen Einsatz von Bisphosphonaten oder Antikörpern gegen den RANK-Liganden (Denosumab) können Skelettkomplikationen reduziert oder verhindert werden.
- Es stehen mehrere chirurgische Möglichkeiten zur Verfügung, die individuell an den einzelnen Patienten angepasst werden.
- Radiotherapie kann Schmerzen lindern und neurologischen Komplikationen vorbeugen.

Knochenmetastasen sind bei Erwachsenen die häufigsten malignen Läsionen des Skeletts; sie werden in ihrer Inzidenz unterschätzt. Klinisch und radiologisch nachgewiesen bilden ca. 12–15% aller Karzinompatienten Knochenmetastasen, nach autoptischer Untersuchung sogar bis zu 70% [1, 2]. Häufig sind Knochenmetastasen sogar die erste Manifestation eines Malignoms, und sie sind meist mit Schmerzen verbunden (80%) (Tab. 1) [3].

In Abhängigkeit von der Wechselwirkung zwischen den Tumorzellen und dem Knochengewebe unterscheidet man zwischen osteolytischen Metastasen (z.B. Bronchus-, Nierenzell- und Schilddrüsen-Karzinomen, aber auch beim multiplen Myelom) und osteoplastischen Metastasen (z.B. Prostatakarzinom). Sie können pathologische Frakturen (9%), Wirbelsäulenimpressionsfrakturen (18%), Paresen (6%), und Immobilität (60%) verursachen [4]. Knochenmetastasen werden überwiegend chemotherapeutisch, radiotherapeutisch, mit Radionukliden, mit Bisphosphonaten und mit Antikörpern gegen den RANK-(Receptor Activator of NF- κ B)-Liganden oder kombiniert behandelt. Nur die wenigsten Knochenmetastasen werden chirurgisch behandelt. Das Hauptaugenmerk dieser Zusammenstellung liegt auf den chirurgischen Möglichkeiten.



Kourosh
Modaressi

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung oder Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Histologie

Die Biopsieentnahme für eine histopathologische Analyse ist im Kontext von Knochenmetastasen wichtig, besonders wenn die klinische und radiologische Untersuchung die Ursache der ossären Veränderungen nicht eindeutig zuordnen lässt. Bei radiologisch nachgewiesener multipler Metastasierung kann jedoch auf eine Gewebsgewinnung verzichtet werden.

Das konventionell-histologische Bild unterscheidet Metastasen von primären Knochentumoren und von entzündlichen Prozessen. Die häufig nötigen immunhistochemischen Zusatzuntersuchungen liefern Hinweise auf den Ausgangspunkt der Metastase bei unklarem oder okkultem Primärtumor bzw. beim Vorhandensein von mehreren Malignomen (Abb. 1). Im Hinblick auf einen zielgerichteten («targeted») Therapieansatz ist eine Analyse von prädiktiven Markern am Tumorgewebe sehr hilfreich (z.B. Hormonrezeptoren, Her2-Gen-Amplifikationsstatus, EGFR- oder BRAF-Mutationsstatus).

Bildgebung

Bildgebende Untersuchungen sind nicht nur essentiell für die Diagnose und um das Ausmass von Knochenmetastasen festzustellen, sondern auch für die Planung der Behandlung und die Verlaufskontrollen.

Mittels konventionellen *Röntgens* können Änderungen der Knochendichte nachgewiesen werden. Das Röntgenbild hat eine hohe Spezifität (korrekt-negative Resultate bei Patienten ohne Knochenmetastasen) und ist dabei sogar spezifischer als die Knochenszintigraphie, umgekehrt aber hat es nur eine geringe Sensitivität. Die höhere Sensitivität der Szintigraphie wird vor allem bei kleinen und medullären Metastasen relevant.

Tabelle 1

Prozentuale Häufigkeit von Knochenmetastasen bei verschiedenen Primärtumoren.

| Primärtumor | Häufigkeit von Knochenmetastasen (%) |
|----------------|--------------------------------------|
| MammaCa | 50–85 |
| ProstataCa | 50–75 |
| BronchialCa | 30–50 |
| NierenCa | 30–50 |
| SchilddrüsenCa | 39 |
| PankreasCa | 5–10 |
| KolorektalCa | 5–10 |
| LeberzellCa | 8 |

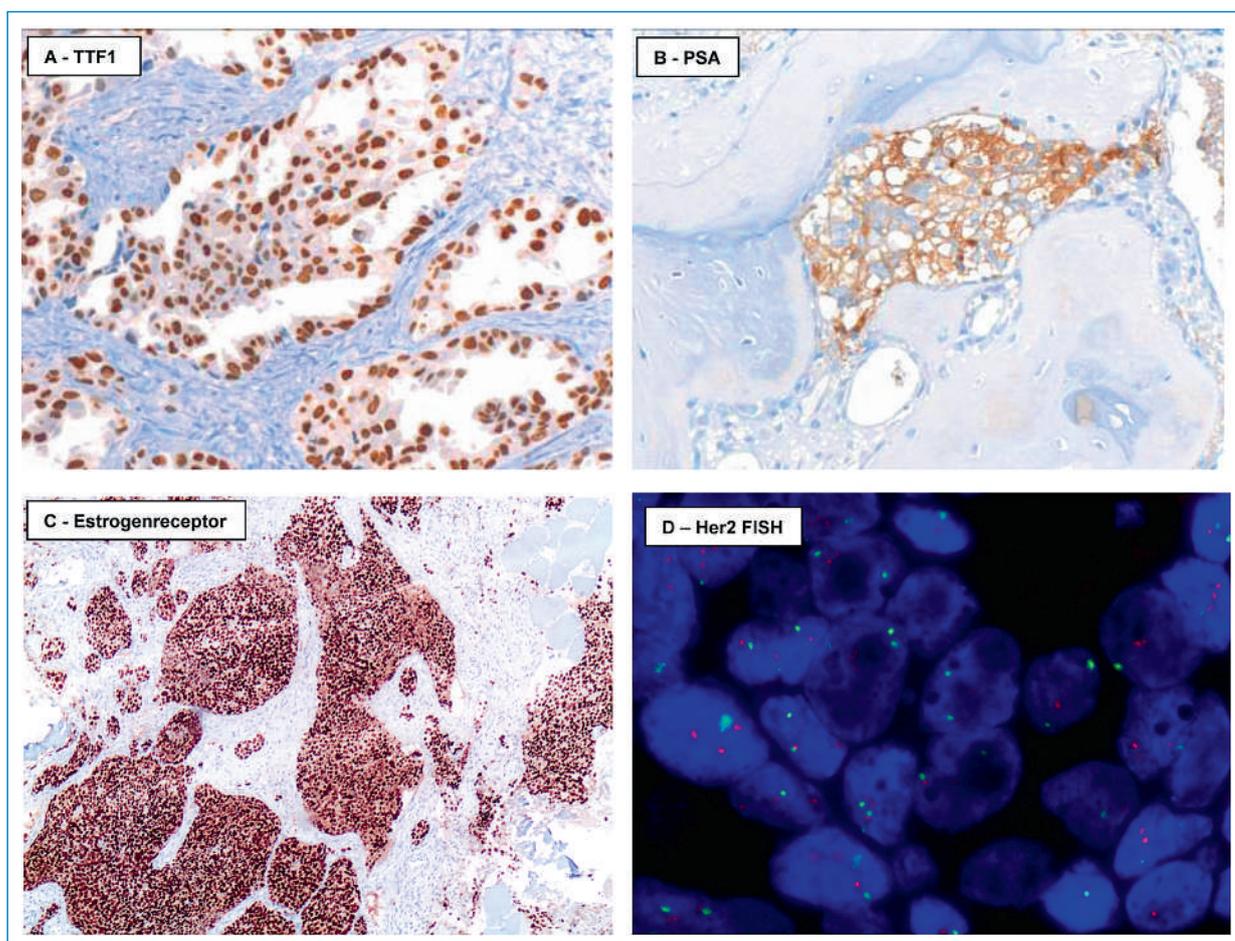


Abbildung 1

Immunhistochemie als Ergänzung der konventionellen histopathologischen Analyse liefert zusätzliche diagnostische Informationen zum Gewebe der Knochenmetastasen.

- A:** Die nukleäre Expression von TTF1 in einer osteolytischen Knochenmetastase eines Adenokarzinoms erlaubt die Zuordnung zu einem Lungenkarzinom.
- B:** Die diffuse Expression von PSA in einer osteoplastischen Metastase eines Adenokarzinoms entspricht der Manifestation eines Prostatakarzinoms.
- C:** Expression des Östrogenrezeptors in einer Femurmetastase eines bis anhin unbekanntes Mammakarzinoms.
- D:** Fehlende Amplifikation des Her2-Gens in einer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an der gleichen Probe wie C.

Die *Szintigraphie* dient als Screening-Verfahren mit hoher Sensitivität, jedoch geringer Spezifität, zum Nachweis metastatischer Knochenprozesse bei soliden Tumoren. Das Lokalisationsprinzip beruht auf der oberflächlichen Absorption am Knochen in Abhängigkeit von regionalem Knochenstoffwechsel, quantitativer Knochen substanz und Perfusion. Die Szintigraphie ist eine preiswerte Untersuchungsmethode mit einer niedrigeren Strahlenbelastung im Vergleich zu konventionellen Röntgenbildern und Computertomographie. Die Spezifität wird durch die vergleichende Kombination mit Voraufnahmen verbessert. Häufig gehen metabolische Veränderungen den morphologischen voraus. Für osteolytische Metastasen beim multiplen Myelom ist die Skelettszintigraphie allerdings nicht geeignet, da sie häufig falschnegativ ausfällt. Die Sensitivität der Skelettszintigraphie wird durch die Ortsauflösung limitiert, und es zeigen sich zum Beispiel unspezifische Anreicherungen in traumatisch und degenerativ bedingten Veränderungen.

Die *Computertomographie* (CT) ist von Vorteil bei der Darstellung von kortikalen Knochenstrukturen. Bei der Diagnostik periostaler Infiltrationen oder knöcherner Destruktionen ist die CT der Magnetresonanztomographie (MRI) überlegen, da kompakter Knochen in der MRI kein Signal liefert und nur indirekt beurteilbar ist. Die kontrastmittelgestützte Computertomographie ist in der Lage, die Beziehung einer Knochenmetastase zu umgebenden Weichteilen und Gefässnervenbündeln zu klären. Auf diese Weise kann in einem Grossteil der Fälle auf eine präoperative Angiographie verzichtet werden. Nachteil der Untersuchungsmethode ist, dass deutlich mehr i.v. Kontrastmittel benötigt wird (Nierenfunktion!). Das Prinzip der *PET/CT* beruht auf der Visualisierung des Glukosestoffwechsels unter Zuhilfenahme von F-18-Fluorodesoxyglukose. Die anatomische Zuordnung erfolgt durch die Fusion mit einer (low dose radiation) CT. Der Nutzen der PET/CT bei Knochenmetastasen ist noch nicht ausreichend validiert, eine Indikation für den Ein-



Abbildung 2
Zement-Augmentation des proximalen Humerus nach Curettage.

satz beim Primärstaging, insbesondere zur Beurteilung von Lokalbefunden, scheint (noch) nicht zu bestehen. Die PET/CT kann jedoch zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie bei metabolisch aktiven Tumoren verwendet werden.

Die konventionelle *Angiographie* vor geplantem chirurgischem Eingriff wird nicht routinemässig durchgeführt. Indiziert ist sie jedoch bei Metastasen mit grosser Weichteilkomponente im Bereich des Beckens. Einzig bei Metastasen des Nierenzellkarzinoms wird standardmässig auch eine Angiographie durchgeführt, die in derselben Sitzung eine Embolisation ermöglicht, um eine intraoperativ unkontrollierbare Blutung zu verhindern [5].

Die *MRI-Untersuchung* hat beim multiplen Myelom einen hohen Stellenwert. Sie ist sensitiver als die konventionelle Röntgenuntersuchung und wird zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie angewandt. Die MRI hat generell im Bereich der Wirbelsäule Vorteile, da Weichteilprozesse und Myelomkompression dargestellt werden können.

Therapieprinzipien

Die Behandlung von Knochenmetastasen erfolgt vorzugsweise im Rahmen eines interdisziplinären Gremiums. So

kann mit Spezialisten der Pathologie, orthopädischen und medizinischen Onkologie und Radiotherapie eine individuelle Behandlungsstrategie festgelegt werden. Die Rolle des orthopädischen Onkologen in der Behandlung von Knochenmetastasen beinhaltet, biotisch die Diagnose zu bestätigen, pathologische Frakturen zu versorgen, frakturgefährdete Läsionen betreffend Stabilität zu beurteilen und das operative Vorgehen festzulegen.

Auch bei Patienten mit relativ kurzer Lebenserwartung kann die Chirurgie Schmerzen lindern, die Funktion verbessern, Immobilität resp. Bettlägerigkeit verhindern und entsprechend die Lebensqualität signifikant steigern. Bei Patienten mit solitären Metastasen kann durch ein radikales Vorgehen in Einzelfällen ein Langzeitüberleben erreicht werden. Beispielsweise kann mit einer sogenannten «weiten» Resektion (RO-Resektion plus Resektion eines umgebenden Mantels von gesundem Gewebe) einer solitären Knochenmetastase beim Nierenzellkarzinom eine 5-Jahres-Überlebensrate von 30 bis 35% erreicht werden.

Patienten mit einer pathologischen Fraktur müssen mit wenigen Ausnahmen einem chirurgischen Eingriff unterzogen werden. Bei der Operationsplanung muss berücksichtigt werden, dass Tumorpatienten häufig metabolische, hämatologische und Ernährungsdefizite aufweisen. Die Gefahr von Infekten ist beispielsweise wegen einer Chemotherapie-bedingten reduzierten Immunlage oder Tumorkachexie erhöht. Isolierte Frakturen in nicht belasteten Regionen können konservativ mit Gips oder Schiene und palliativer Radiotherapie behandelt werden. Ist ein operativer Eingriff notwendig, erfolgt dieser in den meisten Fällen in Kombination mit einer Radiotherapie. Nahezu jede Knochenmetastase birgt die potentielle Gefahr einer pathologischen Fraktur. In der Literatur finden sich jedoch keine eindeutigen Kriterien, nach denen man eine prophylaktische Operation empfehlen könnte. Es gibt Hinweise dafür, dass eine prophylaktische Operation gerechtfertigt ist bei einer Destruktion der Kortikaliszirkumferenz >50%, einer osteolytischen Läsion im Bereich des proximalen Femur von >2,5 cm oder einer Destruktion des Trochanter minor [6].

Techniken der Tumorresektion

Die Tumorresektion kann extraläsional oder intraläsional im Sinne einer Curettage erfolgen. Extraläsionale Resektionen werden hauptsächlich bei solitären Metastasen angestrebt. Einer Resektion folgt in der Regel die Stabilisierung – je nach Tumor und Region entweder nur mittels Zement, einer Kombination von Zement und internen Fixationen oder mittels Prothesen mit oder ohne Allograft (Knochen aus einer Knochenbank) (Abb. 2 , 3 ).

Composit-Osteosynthesen

Interne Fixationen (Platten, Schrauben, Nägel, Drähte) werden mit Knochenzement augmentiert, um eine stabile Rekonstruktion zu erreichen (Abb. 4 ). Die Methode wird häufig im Bereich des Schafts von langen Röhrenknochen angewandt, vor allem im Bereich des Femurs und des Humerus (Abb. 5 , 6 ).



Abbildung 3
Vorbereitete Prothese/Allograft-Kombination nach Resektion des proximalen Humerus.



Abbildung 4
Postoperative Stellungskontrolle nach Implantation Prothese/Allograft-Kombination.

Mega-Endoprothetik

Die häufigste mit Endoprothesen versorgte Region nach Resektion einer Knochenmetastase ist der proximale Femur. Durch modulare Systeme stehen dem Operateur zahlreiche massgeschneiderte Rekonstruktionsmöglichkeiten zur Verfügung. Im Gegensatz zu konventionellen Hüftprothesen, die für Arthrosen eingesetzt werden, müssen häufig alle Sehnenansätze reseziert und rekonstruiert werden. Solche Megaprothesen können auch in Kombination mit Knochenzement und Allografts angewandt werden (Abb. 7 , 8 ).

Interkalare Resektionen

Bei grossen verbleibenden Defekten nach Metastasenresektion an langen Röhrenknochen, bei welchen eine Composit-Rekonstruktion aufgrund mangelnder Stabi-



Abbildung 5
Pathologische Fraktur (Femurschaft) bei osteolytischer Knochenmetastase.



Abbildung 6
Composit-Osteosynthese mittels Platten und Zement.

lität nicht in Frage kommt, kann die Indikation für eine interkalare Resektion durchgeführt werden. Der entstandene Defekt kann mit einer speziellen interkalaren Prothese (Abb. 9 ) oder einem interkalaren Allograft rekonstruiert werden. Das Konstrukt wird mit Platten fixiert.

Radiofrequenzablation (RFA)

Die Ablation von Knochentumoren mit Radiofrequenz wurde 1993 erstmalig beschrieben [7]. Dabei wird CT-navigiert in lokaler oder Allgemeinanästhesie eine etwa 3 mm durchmessende RFA-Sonde durch die Haut ins Zentrum der Läsion eingebracht (Abb. 10 ). Ein Radiofrequenzgenerator erzeugt einen hochfrequenten Wechselstrom, der mittels der Sonde im Tumorgewebe eine Temperatur bis 125 °C erzeugen kann. Diese Temperaturerhöhung führt zu einer Tumornekrose. Die Erfolgsrate bei einmaliger Ablation ist nicht so hoch wie beim



Abbildung 7
Modulare Mega-Endoprothese nach Resektion einer Knochenmetastase am proximalen Femur.

Osteoidosteom, die Therapie kann jedoch bei Versagen wiederholt werden [8].

Amputation

Amputationen haben in der chirurgischen Behandlung von Knochenmetastasen eine untergeordnete Rolle. Die Indikation hierfür wird sehr selektiv gestellt bei unkontrolliertem Tumorwachstum, einer bestehenden oder drohenden Sepsis oder nicht tolerierbaren Schmerzen. Eine Forequarter-Amputation (Amputation des Schultergürtels) wird zum Beispiel bei fortgeschrittener Metastasierung im Bereich des Plexus brachialis und Involvierung der axillären Gefäße gelegentlich gestellt.

Vertebroplastik und Kyphoplastik

Bei tumorbedingten Wirbelkörperfrakturen kann eine Zementaugmentation zum Zuge kommen, die minimal-invasiv perkutan durchgeführt werden kann. Vorteile dieser Technik sind Schmerzreduktion, Verhinderung von neurologischen Komplikationen und Wiederherstellung der Stabilität der Wirbelsäule. Diese Technik darf bei intraspinalen Raumforderungen, kompletter Destruktion des Wirbelkörpers und bei Pedikelbefall mit radioklären Schmerzen nicht angewandt werden. Der Nutzen einer Vertebroplastik/Kyphoplastik wird in der Literatur kontrovers diskutiert [9–11]. Kritisch eingesetzt und in geübten Händen kann sie im Einzelfall angewandt werden, meist in Kombination mit anderen Modalitäten (Resektion, Radiotherapie).

Radiotherapie

Ossäre Metastasen gehören zu den häufigsten Indikationen für eine palliative Bestrahlung. Die Schmerz-

behandlung und Frakturprophylaxe (bei Risiko ossärer Instabilität bei Progress bzw. nicht gegebener Operabilität) sind die häufigsten Behandlungsziele. Die Effektivität der Bestrahlung von Knochenmetastasen ist weitgehend unabhängig vom Ursprungsleiden bzw. der Tumorhistologie. Es kann insgesamt statistisch mit einer gut 50%-igen Wahrscheinlichkeit der Schmerzfreiheit gerechnet werden, 75–80% aller Patienten erfahren eine deutliche Besserung der Symptome (Therapieansprechen) mit einer Latenz bis zum vollen Wirkungseintritt von charakteristischerweise 2–4 Wochen nach Therapieabschluss [12].

Bei 30–60% der bestrahlten Knochenmetastasen kommt es in der Folge (mehrere Monate!) zu einer mehr oder weniger ausgeprägten lokalen Reossifikation. Die am häufigsten eingesetzten, effektiven und gut verträglichen

Fraktionierungs-Schemata sind 10–13× 3 Gy in 2–3 Wochen, 5× 4 Gy über eine Woche sowie 1× 6–8 Gy an einem Tag. Viele Studien der 80er- und 90er-Jahre zeigten für recht grosse Kollektive bezüglich subjektiver Schmerzsymptomatik vergleichbare Effekte zwischen 1× 8 Gy vs. 10× 3 Gy – allerdings rechnen wir heute mit durchschnittlich längeren Überlebenszeiten als in jenen Studien. Bei längerer Lebenserwartung werden heute tendenziell eher wieder höhere Gesamtdosen präferiert, allenfalls mittels Stereotaxie (experimentell). Singuläre Herde werden meist in «lokal kurativem» Sinn behandelt. Re-Bestrahlungen sind dank den modernen technischen Optionen zunehmend möglich, insbesondere bei Wirbelkörperbefall mit dann notwendiger Myelonaussparung. Zur lokalen Reduktion des makroskopischen oder mikroskopischen Tumorloads nach erfolgter Stabilisierungs-



Abbildung 8
Endoprothese nach Resektion einer Knochenmetastase am distalen Femur.



Abbildung 9
Modulare interkalare Prothese nach Resektion einer Knochenmetastase am Humerusschaft.

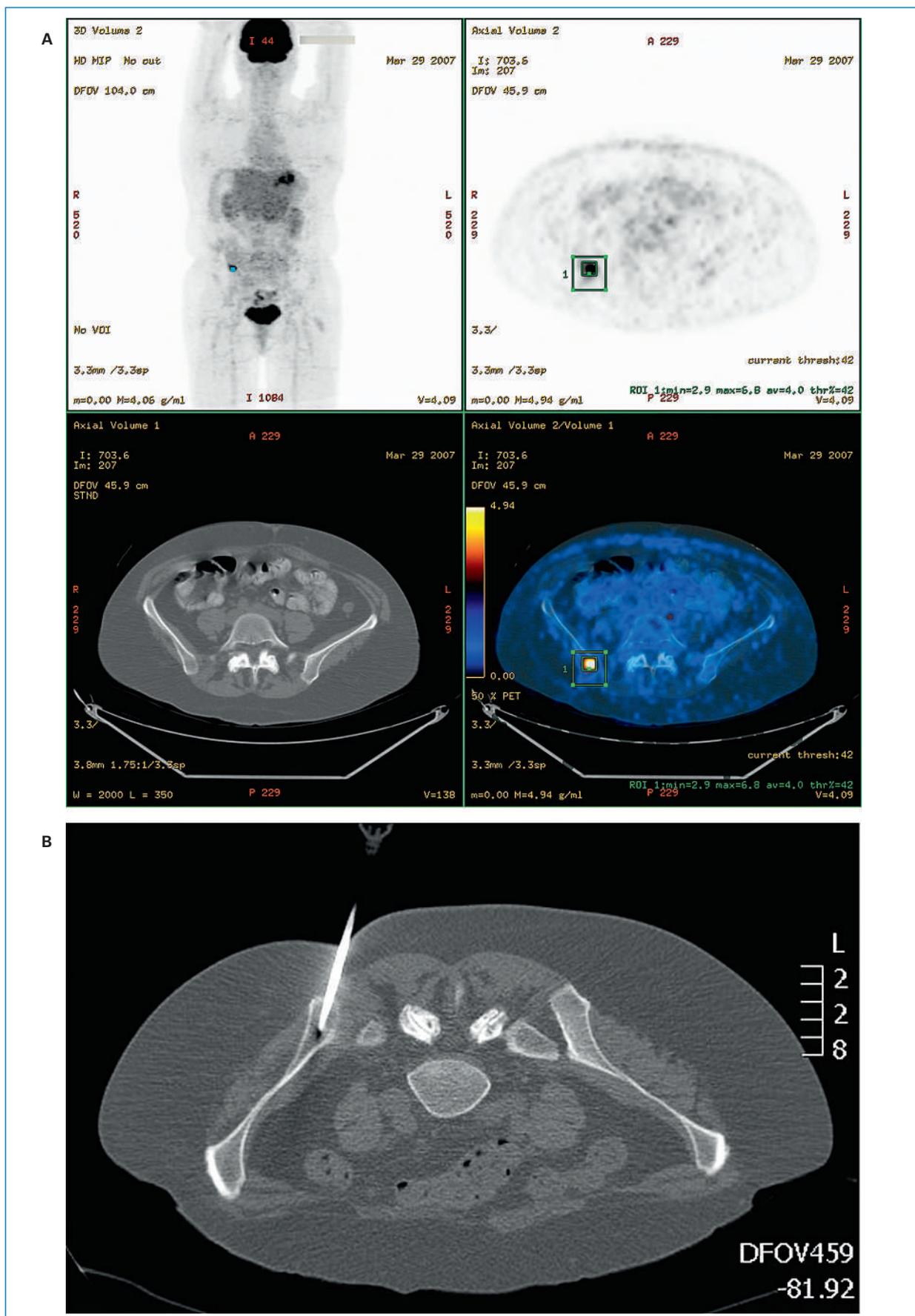


Abbildung 10

A: PET-CT-positive Knochenmetastase Os ilium rechts.

B: CT-navigierte Überbohrung und Radiofrequenzablation Os ilium rechts.

operation wird im Sinne einer onkologischen Effektoptimierung oft die postoperative palliative Bestrahlung eingesetzt. Die Therapiesequenz (Bestrahlung allein, Operation allein, postoperative Bestrahlung, systemische Therapie, seltener Bestrahlung gefolgt von einer Wahloperation) soll Gegenstand interdisziplinärer Absprachen resp. Diskussionen sein, mit dem Ziel des bestmöglichen therapeutischen Vorgehens beim individuellen Patienten.

Medikamentöse Therapie

Knochenmetastasen treten häufig im Rahmen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung auf. Dabei interagieren Tumorzellen mit der Mikroumgebung des Knochens. Die von den Tumorzellen freigesetzten Wachstumsfaktoren führen zu einer Aktivierung von Stromazellen und Osteoklasten, die ihrerseits den RANK-(receptor-activated nuclear factor kappa-B)-Liganden exprimieren, einen essentiellen Mediator für Reifung, Funktion und Überleben von Osteoklasten. Die Osteoklastenaktivierung durch den RANK-Liganden führt zu einem gesteigerten Knochen-Turnover sowie zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren

aus der Knochenmatrix, die das Einnisten von Karzinomzellen fördern.

Neben den bekannten Bisphosphonaten (z.B. Zolendronat, Pamidronat) werden heute auch monoklonale Antikörper gegen den RANK-Liganden (Denosumab) zur Verhinderung von skelettbedingten Komplikationen und zur Reduktion von Schmerzen eingesetzt. Der RANKL-Antikörper unterbricht den RANKL/RANK-Signalweg und reduziert damit den Abbau von Knochen (Abb. 11 ). Ob eine prophylaktische Gabe der beiden Substanzklassen zur Verhinderung von Knochenmetastasen sinnvoll ist, wird zurzeit evaluiert. Eine Zusammenfassung über zugelassene Indikation, spezifische Nebenwirkungen und Kosten zeigt Tabelle 2 .

Die tumorspezifische Systemtherapie (Chemotherapie, endokrine Therapie oder zielgerichtete Therapien) ist Teil der medikamentösen Metastasentherapie.

Zusammenfassung

Bei Patienten mit Knochenmetastasen sollten nicht isoliert Frakturen versorgt werden, sondern es sollte eine interdisziplinäre Therapie erfolgen. Die Biologie des zu-

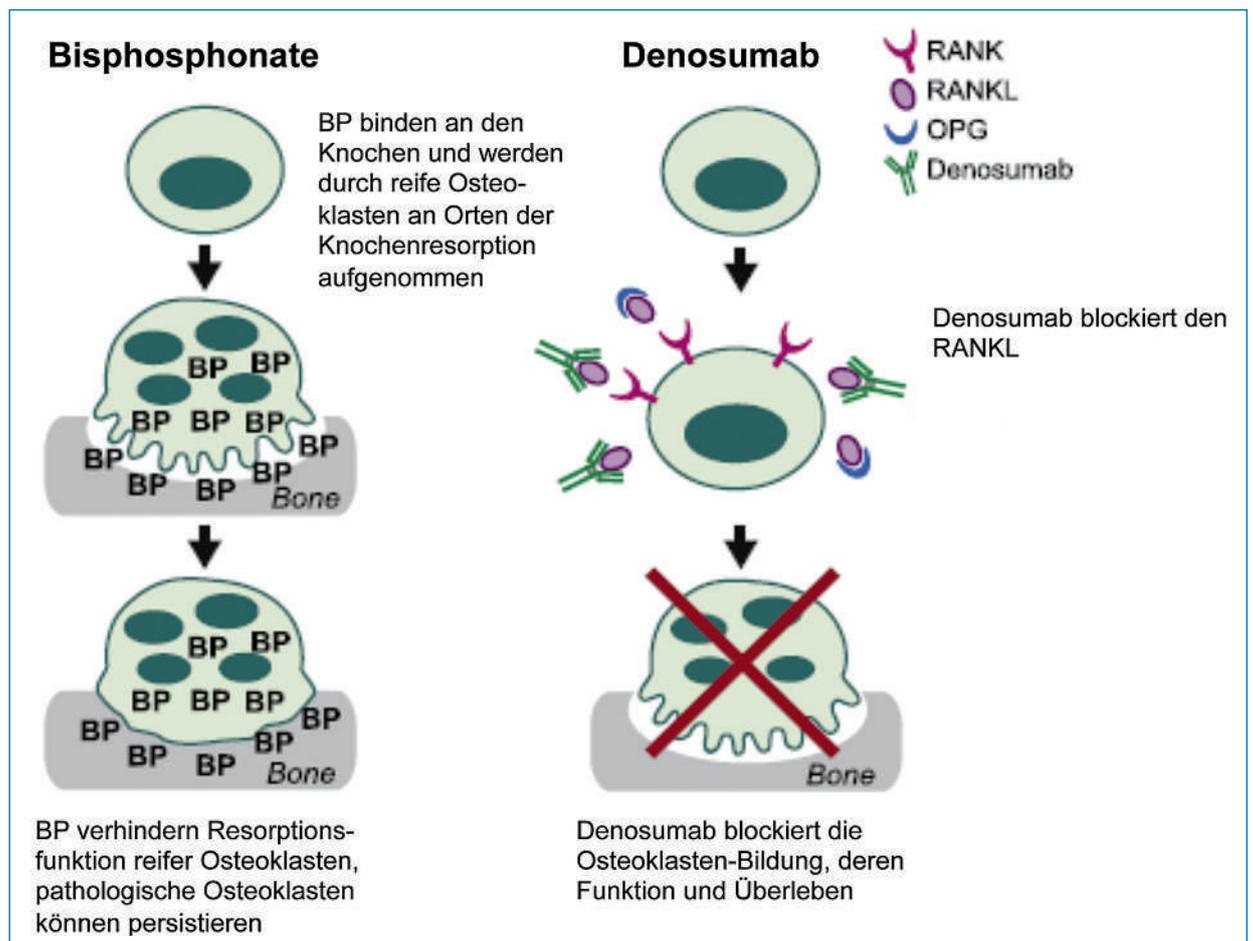


Abbildung 11

Osteoklasten-Blockade durch Bisphosphonate (BP) versus Denosumab.

RANK: receptor-activated nuclear factor kappa-B

RANKL: RANK-Ligand

OPG: Osteoprotegerin; RANKL kann durch das von Osteoblasten sezernierte OPG antagonisiert werden

Quelle: Baron R. et al. Bone. 2011 (mit freundlicher Genehmigung).

Tabelle 2

Medikamente gegen Knochenresorption.

| | Bisphosphonat (Studien mit Zolendronsäure 4 mg/Monat i.v.) | Denosumab (120 mg/Monat s.c.) |
|--|---|---|
| Zulassung (CH) | Knochenmetastasen solider Tumoren (inkl. Multiples Myelom) zusammen mit antineoplastischer Therapie | Knochenmetastasen solider Tumoren, zusammen mit antineoplastischer Therapie |
| Mediane Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation | 19,4 Monate | 27,6 Monate |
| Spezifische Probleme | Renale Toxizität, Akut-Phasen-Reaktion (grippeähnlich, Fieber möglich) | Hypokalzämie (Substitution von Kalzium und Vitamin D obligat, ausser bei Hyperkalzämie) |
| Osteonekrose des Kiefers (~2%) | Vergleichbar | Vergleichbar |
| Gesamtkosten | Vergleichbar | Vergleichbar |

grundlegenden Primärtumors bestimmt im Wesentlichen die Überlebenszeit. Da Patienten mit systemischer Krankheit heute tendenziell länger leben, hat dieser Umstand auch einen Einfluss auf die Wahl des operativen Verfahrens (Osteosynthese versus Resektion und Rekonstruktion). Grundsätzlich gilt, dass das Implantat den Patienten überleben soll und nicht umgekehrt.

Korrespondenz:

Dr. med. Kourosh Modaressi
Uniklinik Balgrist
Forchstrasse 340
CH-8008 Zürich
[kourosh.modaressi\[at\]balgrist.ch](mailto:kourosh.modaressi[at]balgrist.ch)

Literatur

- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950;3:74–85.
- Campanacci M: Anonymous bone and soft tissue tumors. In: *Bone metastases from carcinomas*. Springer 1990, Wien, New York:677–9.
- Conroy T, Malissard L, Dartois D, Luporsi E, Stines J, Chardot C: Histoire naturelle et evolution des metastases osseuses. Apropos des 429 observations. *Bull Cancer Paris*. 1980;75:845–57.
- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: Predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol*. 2000;164:1248–53.
- Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al.: Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3281–7.
- Harrington KD. Impending pathological fractures for metastatic malignancy: evaluation and management. *Instruct Course Lect*. 1986;35:357–81.
- Rosenthal DI, Alexander A, Rosenberg AE, Springfield D. Ablation of osteoid osteomas with a percutaneously placed electrode: a new procedure. *Radiology*. 1992;183:29–33.
- Palussière J, Pellerin-Guignard A, Descat E, Cornélis F, Dixmérias F. Radiofrequency ablation of bone tumours. *Diagn Interv Imaging*. 2012;93(9):660–4.
- Buchbinder R, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557–68.
- Weinstein JN. Balancing Science and Informed Choice in Decisions about Vertebroplasty. *N Engl J Med*. 2009;361:619–21.
- Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U, Taylor RS. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine*. 2006;31(17):1983–2001.
- Lutz S, Berk L, Chang E. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:965–76.