



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Cambios en la densidad mineral ósea: comparación entre pacientes de cáncer de próstata con o sin metástasis y varones sanos (grupo étnico norteafricano)

A. Janane<sup>a,\*</sup>, F. Hajji<sup>a</sup>, T. Ismail<sup>a</sup>, C. Jawad<sup>a</sup>, J. Crepin-Elondo<sup>a</sup>, M. Ghadouane<sup>a</sup>,  
A. Ameer<sup>a</sup>, M. Abbar<sup>a</sup> y A. Albouzidi<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Urología, Hospital Militar Universitario Med V, Rabat, Marruecos

<sup>b</sup> Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Militar Universitario Med V, Rabat, Marruecos

Recibido el 28 de enero de 2011; aceptado el 11 de febrero de 2011

Accesible en línea el 6 de mayo de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;  
Escintigrafía;  
Densidad mineral  
ósea;  
Metástasis ósea

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la densidad mineral ósea total y la densidad mineral ósea regional en pacientes de cáncer de próstata con y sin metástasis, estableciendo una relación con los resultados de la escintigrafía ósea.

**Pacientes y métodos:** La investigación se realizó sobre un grupo de 135 pacientes con carcinoma prostático y 50 pacientes sanos empleando escintigrafía ósea y absorciometría de rayos X de doble energía. Los resultados de la escintigrafía ósea se clasificaron como normales (puntuación 0: n=55), anómalos pero no típicos de metástasis (puntuación 1: n=45) y patrón típico de metástasis (puntuación 2: n=35).

**Resultados:** Los pacientes de cáncer de próstata con metástasis ósea presentaban una densidad mineral ósea total y regional muy superior en el tronco y la pelvis que los sujetos control sanos, y que los pacientes de cáncer de próstata sin metástasis óseas. Se encontró una relación positiva significativa entre la puntuación obtenida en la exploración ósea y la densidad mineral ósea total y regional de tronco y pelvis ( $r=0,328$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,60$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,480$ ,  $p<0,001$ , respectivamente).

**Conclusión:** La metástasis ósea es una de las causas principales de morbilidad en el cáncer de próstata, y la pérdida ósea en el transcurso del tratamiento hormonal tiene eficacia en la actualidad. Nuestros resultados muestran que los pacientes de cáncer de próstata con metástasis ósea presentan una mayor densidad mineral ósea (DMO) en la pelvis y el tronco, lo cual es probable que se deba al predominio de las metástasis osteoblásticas sobre las osteolíticas, como demuestra la exploración ósea  $^{99m}\text{Tc}$  MDP.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.janane@yahoo.fr (A. Janane).

**KEYWORDS**

Prostate cancer;  
Scintigraphy;  
Bone mineral density;  
Bone metastasis

**Bone Mineral Density Change: Comparison Between Prostate Cancer Patients with or Without Metastases and Healthy Men (a North African Ethnic Group)****Abstract**

**Aim:** To evaluate total body bone mineral density and regional bone mineral density in patients with prostate cancer with and without metastases, and to correlate them with bone scintigraphy findings.

**Patients and Methods:** 135 patients with prostatic carcinoma and 50 healthy subjects were investigated with bone scintigraphy and dual-energy X-ray absorptiometry. The bone scintigraphic findings were classified as normal (score 0: n=55), abnormal but not typical for metastases (score 1: n=45), and typical pattern of metastases (score 2: n=35).

**Results:** The patients with bone metastases prostate cancer had significantly higher total bone mineral density and regional bone mineral density of trunk and pelvis than healthy controls and prostate cancer patients without bone metastases. There was a significant positive correlation between bone scan score and total bone mineral density and regional bone mineral density of trunk and pelvis ( $r=0.328$ ;  $P<0.05$ ;  $r=0.60$ ;  $P<0.001$ ;  $r=0.480$ ;  $P<0.001$ , respectively).

**Conclusion:** Bone metastasis is a major cause of morbidity in prostatic cancer, bone loss during hormonal treatment is currently effective. Our results show that patients of prostate cancer with bone metastases have increased bone mineral density (BMD) in the pelvis and trunk, possibly because of a predominance of osteoblastic over osteolytic metastases demonstrated by  $^{99m}\text{Tc}$  MDP bone scan.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Existe un cierto número de estudios a gran escala desarrollados en los países occidentales mediante los que se ha probado la relación positiva entre el nivel de AEP sérico y la incidencia de resultados positivos a nivel óseo en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata<sup>1</sup>. El pronóstico y la supervivencia de estos hombres depende en buena medida de si puede o no identificarse metástasis ósea en el momento del diagnóstico. Entre el 80 y el 85% de los pacientes que fallece por cáncer de próstata existe compromiso óseo<sup>2</sup>. La metástasis ósea del carcinoma prostático es sobre todo de naturaleza osteoblástica, y son frecuentes los casos; es asimismo una de las principales causas de morbilidad en cáncer de próstata con una serie de problemas asociados, entre los que se incluye dolor y fracturas patológicas. Por consiguiente, la detección y control de las lesiones óseas resulta capital para el tratamiento del carcinoma prostático. La escintigrafía ósea con bifosfonatos marcados con tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$  es la técnica de uso más extendido para la detección y seguimiento de la extensión metastásica al esqueleto. La absorción de los bifosfonatos depende tanto del torrente sanguíneo local como de la actividad de los osteoblastos<sup>2,3</sup>. A pesar de que el mecanismo de absorción propiamente dicho no ha podido aún ser definido, es posible que los bifosfonatos queden incorporados al cristal de hidroxiapatita de la superficie ósea. La utilización de bifosfonatos marcados con  $^{99}\text{Tc}$  depende de la respuesta osteoblástica que acompaña a la destrucción ósea ocasionada por la metástasis. Este fenómeno se presenta también en lesiones fundamentalmente líticas, que suelen asociarse con los intentos de reparación ósea y que, por consiguiente, se muestran ante la exploración ósea como áreas de mayor acumulación de trazador<sup>4</sup>. El diagnóstico temprano de la pérdida ósea y el tratamiento de mejora de la salud del hueso son importantes para la protección del

paciente frente a fracturas. La absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) es el método de más amplia utilización a la hora de medir la densidad mineral ósea (DMO), por las ventajas que presenta en cuanto a elevada precisión, tiempos de exploración reducidos y estabilidad del calibrado con su uso en el entorno clínico. El principio que sustenta la DXA es la medida de la transmisión por el cuerpo de rayos X de dos niveles de energía fotónica distintos<sup>4,5</sup>. Debido a la dependencia del coeficiente de atenuación respecto al número atómico y a la energía fotónica, la medición de los factores de transmisión a dos niveles de energía permite deducir las densidades de área (o sea, la masa por área proyectada de unidad) de dos tipos distintos de tejido. En las exploraciones por DXA dichos tejidos se interpretan como mineral óseo (hidroxiapatita) y tejido blando respectivamente<sup>5,6</sup>. Este tipo de examen puede emplearse para el control de columna, cadera, muñeca, talón, dedo o DMO total. Un grupo de expertos de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica ha establecido que la columna es el área de preferencia en densitometría a la hora de tomar series de mediciones, con el fin de supervisar cambios en la DMO. En este estudio pretendíamos evaluar la relación entre el valor de la DMO y la escintigrafía ósea en pacientes con cáncer de próstata.

**Material y métodos****Pacientes**

El estudio se realizó sobre un total de 135 pacientes sucesivos (siendo la edad media de  $67,6 \text{ años} \pm 7,4$ ), con diagnóstico reciente de adenocarcinoma prostático confirmado por histología y 50 sujetos sanos (con una media de edad de  $66,9 \text{ años} \pm 6,8$ ). Ninguno padecía enfermedades como insuficiencia renal, enfermedad hepática,

enfermedades óseas metabólicas o inflamatorias ni fracturas traumáticas recientes. Tanto en el caso de los pacientes como en el de los sujetos sanos se llevaron a cabo estudios de escintigrafía ósea y DMO. El comité de ética de nuestro Hospital Militar Universitario y de nuestra Facultad de Medicina aprobaron el protocolo del estudio. Se recogió el consentimiento informado tanto de los pacientes como de los controles.

### Escintigrafía ósea

Las exploraciones óseas se realizaron tras la inyección de 555 MBq (15 mCi) de difosfonato de metileno marcado con  $^{99m}\text{Tc}$  (MDP). Se obtuvieron las imágenes de cada paciente en iguales condiciones tras la colocación del paciente en posición normalizada, empleando un sistema de cámara gamma de doble cabezal (E-Cam Siemens, sistema de doble cabezal y ángulo variable, Berlín, Alemania) provista de colimadores de alta resolución para baja energía. El pico de fotones se centró a 140 keV con una ventana del 20%. Los resultados de la escintigrafía ósea se evaluaron mediante el consenso de dos observadores experimentados en el momento de la realización del diagnóstico. Dichos resultados se clasificaron en la forma siguiente: puntuación 0 en el caso de los pacientes con cáncer de próstata: pacientes con cáncer de próstata y escintigrafía ósea totalmente normal ( $n = 55$ ); puntuación 1: pacientes con cáncer de próstata y lesiones atípicas bajo escintigrafía ósea ( $n = 45$ ); y puntuación 2: pacientes con cáncer de próstata y lesiones metastásicas típicas en huesos identificados (una o más: columna lumbar y torácica, huesos pélvicos, etc.) ( $n = 35$ ).

### Densidad mineral ósea

La DMO (en gramos por centímetro cuadrado) se midió para la totalidad del cuerpo y para la cabeza, el tronco, la pelvis, los brazos y las piernas mediante absorciometría de rayos X de doble energía (densitómetro óseo XR-46 con filtración dinámica; Norland Corp, Fort Atkinson, WI, EE.UU.). Se calibró el Norland XR-465 diariamente, a los 30 del encendido. El control de calidad se realizó empleando un estándar de calibrado y un fantasma para control de calidad.

### Estadísticas

Los datos se analizaron mediante el paquete de estadístico SPSS para Windows (versión 9.05; SPSS Inc., Chicago, IL). Los resultados se expresaron en forma de media  $\pm$  DE. El significado estadístico se fijó en los niveles 0,05. La comparación entre grupos se evaluó mediante prueba ANOVA de una vía y Tukey HSD. El objetivo del análisis de relaciones fue valorar la relación entre la puntuación de la exploración ósea y los valores de DMO.

### Resultados

Las características demográficas y valores de IMC de los pacientes e individuos del grupo control aparecen resumidos en la [tabla 1](#). No existían diferencias en términos de

edad e IMC entre pacientes de cáncer y grupo de control ( $p > 0,05$ ).

La [tabla 2](#) enumera los resultados en cuanto a DMO para la cabeza, el tronco, la pelvis, los brazos y las piernas en pacientes de cáncer de próstata y controles sanos. La DMO en pacientes de cáncer no mostraba diferencias significativas respecto a los controles sanos ( $p > 0,05$ ). Asimismo, no existían diferencias en los valores de DMO para la cabeza, los brazos y las piernas entre grupos, pero se observó que la masa ósea, tanto de tronco como de pelvis, era mayor en los pacientes de cáncer que en el grupo control ( $p < 0,05$ ).

La [tabla 3](#) muestra los valores de DMO de los pacientes con metástasis óseas de acuerdo con la puntuación correspondiente a la extensión de la enfermedad. En este grupo con metástasis (puntuación de exploración ósea de 2), 25 de los pacientes (71%) sufría de metástasis en la columna, 25 (71%) en la pelvis y 20 (57%) tanto en la columna como en la pelvis. Los valores de los pacientes con puntuación de exploración ósea de 1 no presentaban diferencias significativas respecto a los que no presentaban metástasis óseas. La DMO total y la DMO regional de tronco y pelvis en pacientes con puntuación de exploración ósea igual a 2 eran significativamente superiores que en los controles sanos ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente), con puntuación de exploración ósea 0 ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) y puntuación de exploración ósea 1 ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  y  $p < 0,05$ , respectivamente) ([tabla 3](#)). Pero la DMO regional de la cabeza, los brazos y las piernas no se diferenciaba entre los grupos. A pesar de que no existiesen relaciones entre la puntuación de exploración ósea y la DMO regional de cabeza, brazos y piernas ( $r = 0,09$ ;  $p = 0,504$ ;  $r = 0,20$ ;  $p = 0,057$ ;  $r = 0,003$ ;  $p = 0,985$ , respectivamente), sí que se encontró una relación positiva significativa entre la puntuación de la exploración ósea y la DMO total y regional de tronco y pelvis ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ , respectivamente).

### Exposición

Debido a una mayor concienciación de la entidad que esta enfermedad tiene, a la aparición de la prueba de antígeno prostático específico (APE) para el muestreo o diagnóstico temprano, y a la mejora en las expectativas de vida de la población masculina, la epidemiología del CaP en la etnia norteafricana ha variado<sup>3,6</sup>. En nuestra ciudad la incidencia de nuevos casos de CaP aumenta con rapidez, de 358 casos nuevos registrados en 1997 a 1.068 casos de 2007, lo que supone prácticamente el triple en 10 años. De acuerdo con nuestro registro nacional de cáncer la incidencia está aumentando hasta una cifra llamativa, encontrándose también la enfermedad más tempranamente. No obstante, la mortalidad por CaP permanece relativamente estática, siendo el número de muertes de 121 en 1997 y de 289 en 2007 respectivamente. Ello supone que el número de ciudadanos que padece cáncer de próstata ha aumentado.

Teniendo en cuenta que el esqueleto es el área en la que la metástasis por CaP resulta más dolorosa e incapacitante, la exploración del mismo resulta fundamental a la hora de planificar su control y valorar el pronóstico en las primeras etapas de la enfermedad. La escintigrafía del esqueleto es el método de investigación de elección en el

**Tabla 1** Características demográficas y valores DMO de pacientes y controles

	Pacientes (n = 135)			Controles (n=50)	p
	Puntuación 0 (n = 55)	Puntuación 1 (n = 45)	Puntuación 2 (n = 35)		
Edad (años)	67,1 ± 7,1	67,5 ± 7,3	67,9 ± 7,5	66,9 ± 6,8	> 0,05
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 3,1	25,5 ± 3,4	25,4 ± 3,8	25,8 ± 4,2	> 0,05

**Tabla 2** Valores medios ± DE de densidad mineral ósea total y regional (g/cm<sup>2</sup>) en cabeza, tronco, pelvis, ano y piernas en pacientes con cáncer de próstata y controles

	Pacientes (n = 135)	Controles (n = 50)	p
Cabeza	1,548 ± 0,163	1,504 ± 0,182	> 0,05
Tronco	1,095 ± 0,171	0,958 ± 0,144	< 0,05
Pelvis	1,150 ± 0,198	LL21 ± 0,128	< 0,05
Brazos	0,828 ± 0,125	0,819 ± 0,114	> 0,05
Piernas	1,042 ± 0,110	1,004 ± 0,108	> 0,05
Total	1,060 ± 0,155	1,023 ± 0,143	> 0,05

diagnóstico de metástasis óseas; tiene mayor sensibilidad que la radiografía del esqueleto y la valoración de niveles de fosfatasa alcalina sérica; tiene la bondad de su accesibilidad y carácter no invasivo, la baja dosis de radiación requerida y, sobre todo, su capacidad para evaluar el conjunto del sistema esquelético<sup>4</sup>.

La densitometría ósea corporal total permite medir la DMO del conjunto del cuerpo, así como la DMO a escala regional. Se considera que la densitometría ósea corporal constituye la mejor técnica de medición de la masa ósea para discriminar entre individuos normales y en situación anómala<sup>4,5</sup>. Se sugiere el estudio total de la cadera en los casos en que el análisis de la columna presenta obstáculos técnicos. Los objetivos del uso de la DMO son la identificación de pacientes en situación de riesgo, el control de la incidencia de la pérdida de masa ósea y la orientación de los tratamientos destinados a mantener la salud del hueso. Las recomendaciones para la salud ósea de un grupo interdisciplinario de expertos apoya la valoración de la DMO de los pacientes antes de poner en marcha la terapia de privación de andrógenos (TPA), así como el seguimiento

regular de los pacientes para controlar la pérdida ósea en el transcurso del tratamiento hormonal. En los últimos tiempos la densitometría ósea se ha desarrollado ampliamente como herramienta para la evaluación de la masa ósea. No obstante, se han generado pocos estudios densitométricos de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Dichos estudios refieren la existencia de diferencias entre masa ósea axial y periférica<sup>5,6</sup>. Teniendo en cuenta las divergencias en los resultados procedentes de densitometría ósea regional en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata, nos planteamos evaluar la DMO corporal total y la DMO regional en pacientes de cáncer de próstata con y sin metástasis, así como compararlos mediante escintigrafía ósea.

Las células cancerígenas se transfieren al hueso por la sangre y acceden a un entorno distinto al de las vísceras. La matriz ósea es dura, siendo un entorno celular de actividad metabólica relativamente baja. Aún así, dentro de esta matriz existe una multitud de factores de crecimiento para los osteoclastos y osteoblastos, los actores principales de la formación ósea<sup>4,7</sup>. Una vez que las células cancerígenas

**Tabla 3** Valores medios ± DE de las densidades minerales óseas total y regional (g/cm<sup>2</sup>) en cabeza, tronco, pelvis, brazos y piernas en pacientes de cáncer de próstata, en términos de puntuación de exploración ósea

	Puntuación de exploración ósea		
	0 (n = 55)	1 (n = 45)	2 (n = 35)
Cabeza	1,583 ± 0,200	1,497 ± 0,115	1,556 ± 0,139
Tronco	1,005 ± 0,124	1,058 ± 0,156	1,271 ± 0,119 a, b
Pelvis	1,065 ± 0,135	1,135 ± 0,239	1,305 ± 0,117 c, d
Brazos	0,802 ± 0,088	0,798 ± 0,152	0,903 ± 0,109
Piernas	1,054 ± 0,125	1,011 ± 0,109	1,061 ± 0,073
Total	1,033 ± 0,152	1,007 ± 0,150	1,172 ± 0,104 e, f

a: p < 0,001 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 0; b: p < 0,001 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 1; c: p < 0,001 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 0; d: p < 0,05 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 1; e: p < 0,05 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 0; f: p < 0,05 es significativamente superior a la de la puntuación de exploración ósea 1.



se fijan y empiezan a crecer pueden afectar al hueso, existiendo la excepción de que la próstata genere una respuesta osteolítica caracterizada por la ruptura de la matriz; en oposición, las metástasis óseas por cáncer de próstata suelen ser osteoescleróticas, caracterizándose por una formación ósea excesiva debido a que el cáncer de próstata produce un desequilibrio que favorece la respuesta osteoesclerótica<sup>8,9</sup>. El resultado de nuestro estudio muestra que los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas tienen una DMO total marcadamente mayor, dándose también una mayor DMO regional de tronco y pelvis, y ello en comparación con individuos de grupo control sanos y con pacientes de cáncer de próstata sin metástasis óseas. Al mismo tiempo, la DMO regional medida en cabeza, brazos y piernas no varía entre los grupos. Galasko indicaba que el 70% de los pacientes con cáncer de próstata padece de metástasis óseas; por otra parte, Tofe et al informaron que estas metástasis suelen ubicarse en la columna (60%), la pelvis (57%) y con menor frecuencia en el cráneo (14%), así como en los brazos y las piernas (38%)<sup>10,11</sup>. Nuestros resultados coinciden con estos: no encontramos diferencias en la DMO regional en la cabeza, brazos y piernas entre pacientes con cáncer de próstata y controles sanos, pero sí en la DMO de pelvis y tronco de pacientes y controles.

Existen discrepancias en cuanto a los resultados relativos a DMO regional en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata. Rico et al observaron que los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas mostraban reducción de su masa ósea<sup>12</sup>. Interpretaron los resultados como una causa de la naturaleza más osteolítica que osteoblástica de las metástasis. Por otro lado, la terapia de privación de andrógenos inducida por orquidectomía bilateral, o por tratamiento con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, reduce la DMO. Ya que la pérdida ósea puede verse amplificada por las manipulaciones hormonales, si la DMO se mide después de un tratamiento de este tipo, es probable que se encuentre a niveles inferiores en comparación con los valores previos al tratamiento<sup>13,14</sup>. Tanaka et al no encontraron diferencias en la masa ósea regional de los brazos en la comparación entre pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas y los sujetos sanos, pero sí que observaron una masa mineral ósea regional mayor en la columna de los pacientes con cáncer de próstata al compararlos con sujetos sanos<sup>9</sup>. La conclusión fue que las metástasis comprobadas mediante exploración ósea con <sup>99m</sup>Tc MDP eran sobre todo de naturaleza osteoblástica. Nuestros resultados coinciden con los de Chang et al y Rico et al<sup>15,16</sup>. Estos grupos han evaluado la DMO de las columnas lumbares de 30 pacientes con cáncer de próstata, con metástasis en dicha región, y las han comparado con pacientes con cáncer sin metástasis lumbar. Observaron que la DMO en la columna lumbar aumenta en pacientes con metástasis en esta misma región. En el grupo de nuestro estudio los pacientes con metástasis tenían mayor nivel de DMO total y regional en el tronco y la pelvis que los pacientes de cáncer de próstata sin metástasis. Puesto que las metástasis de cáncer de próstata se suelen ubicar en la pelvis y el tronco, las metástasis de cáncer de próstata es probable que aumenten en cuanto a DMO en estas regiones. Asimismo, observamos que se daba una relación positiva significativa entre puntuación de la exploración ósea y DMO regional de tronco y pelvis ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,01$ ;  $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$  respectivamente).

De hecho, la DMO de referencia y el índice de pérdida de masa ósea varían dependiendo del sujeto. Por consiguiente, la DMO debería medirse antes del inicio del tratamiento hormonal (TPA), repitiéndose con regularidad en el a lo largo del mismo. Los niveles de DMO axiales o periféricos inferiores se corresponden con un mayor riesgo de fracturas patológicas que, a su vez, se asocian a una menor supervivencia. Es por todo ello que la supervisión de la DMO puede contribuir a identificar aquellos casos en los que es preciso intervenir mediante tratamiento para prevenir fracturas. En la actualidad se dispone de tratamientos eficaces frente a la pérdida ósea durante TPA, y pueden ser de utilidad para el mantenimiento de la salud ósea en este entorno.

## Conclusiones

La DMO total se considera la mejor técnica de medición de la masa ósea cuando se pretende discriminar entre sujetos normales o con anomalías. En el caso de nuestra etnia se ha observado una relación positiva significativa entre puntuación de exploración ósea y DMO total y DMO regional de tronco y pelvis. Nuestros resultados muestran que los pacientes de cáncer de próstata con metástasis identificadas mediante exploración ósea con <sup>99m</sup>Tc MDP presentan una mayor DMO en pelvis y tronco, siendo su causa probable el predominio de las metástasis osteoblásticas frente a las osteolíticas, según lo demostrado por la exploración ósea con este mismo método.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1999;49:8–31.
2. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988;61:195–202.
3. Janane A, Hajji F, Ould Ismail T, Elondo J. Endorectal MRI accuracy and its staging evaluation contribution in prostate cancer: a North African ethnic group. *Int Urol Nephrol*. 2010;112:9853–61.
4. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy X-ray absorptiometry. *Semin Nuc Med*. 1997;27:210–28.
5. Kigami Y, Yamamoto J, Ohnishi H, Takada M, Matsushita R, Hamanaka Y, et al. Relationship between skeletal uptake of <sup>99m</sup>Tc-HMDP and bone mineral density in elderly women. *Ann Nuc Med*. 1998;12:15–20.
6. Franck H, Munz M. Total body and regional bone mineral densitometry (BMD) and soft tissue measurements: correlations of BMD parameter to lumbar spine and hip. *Calcif Tissue Int*. 2000;67:111–5.
7. Gotfredsen A, Podenphant J, Nilas L, Christiansen C. Discriminative ability of total body bone-mineral measured by dual photon absorptiometry. *Scand J Clin Lab Invest*. 1989;49:125–34.
8. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002;359:1929–36.

9. Tanaka H, Furukawa Y, Fukunaga K, Fukunaga M. Bone mineral density for patients with bone metastasis of prostate cancer: A preliminary report. *Adv Exp Med Biol.* 1992;324: 217–31.
10. Galasko CS. Skeletal metastases. *Clin Orthop.* 1986;210:18–30.
11. Tofe AJ, Francis MD, Harwey WJ. Correlation of neoplasm with incidence and localization of skeletal metastases: An analysis of 1355 diphosphonate bone scans. *J Nucl Med.* 1975;16: 986–9.
12. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrafi MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types of affinity chromatography on heparin-sepharose. *J Biol Chem.* 1986;261:12665–74.
13. Gutman ED, Sproul EE, Gutman AD. Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoblastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. *Am J Cancer.* 1998;28:485–95.
14. Lange PH, Vessella RL. Mechanisms, hypotheses, and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metast Rev.* 1999;17:331–6.
15. Chang CH, Tsai CS, Jim YF, Wu HC, Lin CC, Kao A. Lumbar bone mineral density in prostate cancer patients with bone metastases. *Bondoc Res.* 2003;29:177–82.
16. Rico H, Chapado MS, Revilla M, Bethencourt F, Villa LF, Guil M. Total and regional bone mass in metastatic cancer of the prostate. *Eur Urol.* 1996;30:73–6.