



Kemik Metastazlarında Tanı ve Tedavi

Diagnosis and Treatment of Metastatic Bone Disease

Yıldız GÜNEY¹, Sercan YILMAZ², Ümmühani ÖZEL TÜRKCÜ³, Cengiz KURTMAN¹

¹ Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, ANKARA

³ Muğla Üniversitesi Muğla Sağlık Yüksekokulu, Biyokimya Bölümü, MUĞLA

ÖZET

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu gibi iskelet morbiditelerine yol açar. Kemik metastazları kadınlarda en çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir. Tümör genellikle kemiklere hematojen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımda görülebilir. Tanıda kemik sintigrafisi (Teknesyum 99m) ve direkt grafiler standart yöntemlerdir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisinde tanıda ve takipte kullanılmaktadır. Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfanatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, mobiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Tek doz RT, tedavi süresinin kısa olması ile tedavi stresini azaltmakta, hem hastanın hem de departmanın yükünü hafifletmektedir. Seçim yapılırken hastanın genel durumu, yaşam kalitesi, yaşı, tedaviye uygunluğu, ışınlanacak völüm göz önüne alınmalıdır ve en uygun şema seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Kemik metastazları, tanı, tedavi.

SUMMARY

Advanced cancers frequently metastasise to the bone, and the resulting bone destruction is associated with a variety of skeletal complications, including pathologic fractures, bone pain, impaired mobility and spinal cord compression. Bone metastases are distant relapses from many types of malignant tumours, especially from cancers of the lung, breast, and prostate. Direct invasion by tumor and lymphatic and hematogenous metastases to the bone occur. Technetium (Tc 99m) bone scintigraphy and direct radiographs are widely regarded. Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography are useful tools for diagnosis and treatment. Present treatment options for patients with bone metastases include radiation therapy, surgery, bisphosphonates, radionuclides and analgesics, in addition to standard anticancer therapy. The primary goal of therapy is to minimise bone pain and morbidity and improve mobility and quality of life. Single fraction radiotherapy (RT) is as safe and effective as a multifraction regimen for the palliation of metastatic bone pain. The greater convenience for the patients and the department single fraction RT is preferred.

Key Words: Bone metastases, diagnosis, treatment.

GİRİŞ

İleri evre kanserler sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar ve kemik destrüksiyonu ağrı, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, spinal kord kompresyonu ve hiperkalsemi gibi iskelet morbiditelerine yol açar (1). Sıklıkla tutulum görülen kemikler arasında vertebra, femur, pelvis, kostalar, sternum, humerus ve kafatası kemikleri yer alır. Kemik metastazları kadınlarda en

çok meme kanserlerine, erkeklerde ise prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişir.

Kemik Hücreleri

Osteoblastlar kemik yapıcı hücrelerdir. Alkalen fosfataz (ALP)'larca zengin olup kalsiyum fosfatın kemikte depolanmasını ayarlamaktadırlar. Osteoblastlar kemikğin esas maddesini oluşturan osteoid salgırlar.

Osteositler, kemik dokuda lakun adı verilen boşlukları dolduran hücrelerdir. Osteoklastlar ise kemik rezorbe eden özelleşmiş makrofajlardır. Esas fonksiyonları kemik yıkımını sağlamaktır (2,3).

Normal Kemikteki Değişiklikler

Osteoklastlar kemik minerali ve matriksini uzaklaştırarak bir erozyon kavitesi oluştururlar. Mononükleer hücreler, kemik oluşumunun başlatılması için yeni osteoblastlara kemik yüzeyi oluştururlar. Ard arda gelen osteoblast dalgaları rezorbe olan kemiğin yerini alacak organik bir matriks sentez eder, kavite yeni kemik oluşumuyla dolar. Kemik yüzeyi düzleştirici döşeme hücreleriyle kaplanır. Kemik yeni bir değişim siklusu başlayana kadar az bir hücrel aktivitenin olduğu uzun bir dinlenme dönemine girer (3-5).

Kemik Metastazlarının Oluşumu

Tümör genellikle kemiklere hematogen yolla yayılmakla birlikte, lenfatik ve direkt yayılımda görülebilir (6). Normal sağlıklı bir kemikte osteoblastik kemik oluşumu ve osteoklastik kemik yıkımı arasında bir denge vardır. Tümör hücresi kemik mikroçevresine girdiğinde denge bozulabilir.

Osteolitik Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümörün üretmiş olduğu bazı maddeler osteoklastları uyarır, kemik rezorpsiyonu başlar. Paratiroid hormon, lokal osteoklast aktive edici sitokinler ve çeşitli büyüme faktörleri osteoklastik kemik metastazı patogenezinde yer almaktadır (7). Bu büyüme faktörleri tümör hücrelerinin proliferasyonuna katkıda bulunmaktadır. Tümör çapı arttıkça ürettiği maddelerin salınımı da artacağından daha fazla osteoklast o bölgeye çekilmekte ve uyarılmaktadır (4-5,8-9).

Osteoblastik Kemik Metastazlarının Patogenezi

Tümör hücrelerinden salınan faktörler hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır. Tümör platelet aracılı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve adrenomedülin gibi çeşitli büyüme faktörlerini sentezleyerek osteoblastik kemik metastazları oluşmasına neden olur (10-12). Tümör hücreleri etrafında aşırı kemik üretimi meydana gelir. Osteoklastik ve osteoblastik aktivite ile salınan büyüme faktörleri tümör hücrelerinin gelişimini uyararak, kemik rezorpsiyon siklusunu sürekli kılar (8,13-15). Örneğin, prostat kanserindeki kemik metastazları, öncelikle kemik yapımını uyararak, osteoblastik lezyonlar adı verilen, zayıf ve dengesiz kemik alanlarının oluşmasına neden olurlar. Bu lezyonlar kolayca kırılıp çökebilir (16).

Kemik Metastazlarının Tanısı

Kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ve direkt grafiler standart yöntemlerdir (17). Ancak direkt grafilerde, kemik mineral yoğunluğunun azalması veya artması durumunda anormallik izlendiğinden geç bulgu vermekte ve tüm kemik yapıyı görüntülemek için birçok grafi almak, dolayısıyla yüksek doz radyasyon vermek gerekmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi ise kortikal harabiyeti, kırık riski, matriks kalsifikasyon ve ossifikasyonunu erken dönemde göstermekte ancak medüller patolojileri görüntülemeye sınırlı kalmaktadır. Her iki tekniğe göre daha duyarlı olduğu için sintigrafik incelemeler kemik metastazı taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak özgüllüğü düşük olduğu için sintigrafide anormal olarak bildirilen bölgelerin metastaz olup olmadığını değerlendirmek için diğer görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (18,19). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); tümörün kemik korteksi dışına yayılımını ortaya koyar. Uzun kemiklerde ise kemik içine yayılımını gösterir. Kemik sintigrafisinde tedavi sonrası iyileşme periyodunda artmış aktivite izlendiğinden (flare fenomeni) tedavi yanıtını değerlendirme olanağı yoktur. F-18 işaretli NaF (sodyum florid) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeye kemik metastazlarının kemik sintigrafisine oranla daha iyi tespit edilebildiği gösterilmiştir (20). FDG-PET kemik sintigrafisi (Teknesyum 99 m) ile karşılaştırıldığında biyopsi ile ispatlanmış küçük hücre dışı akciğer kanserinde kemik metastazlarını aynı duyarlılıkta ancak çok daha fazla doğrulukta göstermektedir (21). Biyopsi ise izole kemik lezyonu var ve kanser hikayesi yoksa ya da kanser tanısı var, ağrı mevcut ancak radyolojik bulgular şüpheli ise yapılabilir (22).

Kemik Metastazlarında Tanı ve Takibinde Kullanılabilecek Belirteçler

Kemik metastazlı hastaların takibinde kemik dönüşüm biyokimyasal belirteçlerinin yeri halen araştırılmaktadır. Yakın zamanlarda kemik dönüşümünde bazı biyokimyasal belirteçlerdeki gelişmeler metastatik kemik tümör aktivitesini yansıtacağı düşünülmektedir. Kemik oluşum belirteçleri; serum kemik spesifik alkalin fosfataz (KALP), osteokalsin (OC), karboksiterminal peptid tip 1 prokollajen (PICP), kemik yıkım belirteçleri ise serum karboksiterminal peptid tip 1 kollajen (ICTP), tartarat dirençli asid fosfataz ve üriner pridinoline (PRY)/ deoksipridolin (D-Pry) ve N-telopeptid olarak kabul edilmektedir (23,24).

Total serum ALP kemik fonksiyonlarını her zaman doğru olarak yansıtmayabilir, çünkü başka dokularda da aktivitesi görülmektedir (25). KALP osteoblastların yüzeyinde bulunmaktadır ve kemik yapımını gösteren bir belirteçdir. Osteokalsin kemik matriks sentezini gösteren güvenilir bir belirteçdir (25). ICTP kemik absorpsiyonunda kullanılan önemli bir parametredir. Yapılan bir çalışmada ICTP ölçümünün prostat kanserli kemik metastazlı hastalarda prostat spesifik antijen (PSA) ve KALP ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (26). N-telopeptid (NTX) kemik rezorpsiyonunda duyarlı bir üriner belirteçdir. Birçok çalışmada da yüksek düzeylerdeki NTX'in iskeletle ilgili olaylardaki progresyon süresinin ve sağkalımın kısılmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (27,28). Kemik dönüşüm belirteçleri bifosfonatların kullanım ve dozlarını ayarlama kılavuzluk edebileceği düşünülmektedir. Kohno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kemik metastazlı hastalarda bifosfonat olan zolendronik asit uygulanırken takipte NTX ölçümü yapılmıştır ve tedavi ile birlikte NTX seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (29).

Tedavi

Günümüzde kemik metastazlarının tedavi seçenekleri standart antikanser tedavisinin yanında radyoterapi (RT), cerrahi, bifosfanatlar, radyonüklid ve analjezikleri içermektedir. Esas amaç; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, mobiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir (1).

Cerrahi

Patolojik fraktür gelişen veya fraktür gelişme riski bulunan olgulara cerrahi uygulanabilir. Litik lezyon > 2.5 cm ve/veya ortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riski olduğunu gösterir. Hayat beklentisi 6 haftadan uzunsa, hasta medikal olarak cerrahiye tolere edilecekse, planlanan işlemin, mobilizasyonu kolaylaştıracağı bekleniyorsa, ağırlık taşıyan diğer kemiklerdeki litik lezyonlarda, yeterli dozda RT'ye karşın ağrı devam ediyorsa cerrahi uygulanır (30).

Radyoterapi

Kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemidir. Eksternal RT tedavinin başlangıcından en geç 48 saat sonra ağrıda azalma sağlanır. Eğer hastalık lokalize ise lezyona yüksek doz verilebileceğinden RT en etkin tedavidir (31).

Kemik metastazlarında RT'nin amacı; ağrıyı ortadan kaldırmak, lokal tümör büyümesini önlemek, patolojik kırık gelişimine engel olmaktır. Litik lezyon > 2.5

cm, kortikal kemik harabiyeti > %50 ise kırık riskinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Multipl metastazlarda öncelik; ağırlık taşıyan, kırık tehlikesi taşıyan ve çok ağrı veren kemikler olmalıdır (31).

Radyoterapinin Etki Mekanizması

Kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşturur. Proliferatif fibröz doku gelişir, kollajen fibriller oluşur, kanlanma artar. Osteoblastik aktivite, kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Kalsifikasyon ve mineralizasyon meydana gelir. Osteoklastik inhibisyon görülür. Rekalsifikasyon 3-4 hafta, remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (32,33).

Lokal Radyoterapi

Metastazın bulunduğu kemik bölgesi 2-3 cm emniyet sınırı ile RT sahasına alınır, karşılıklı paralel sahalardan ışınlanır. Vertebra metastazlarında bir alt ve bir üst vertebra RT sahasına dahil edilmelidir. Medulla spinalis tolerans dozu aşılmamalıdır. Kemoterapi planlanan olgularda kemik iliği rezervlerini korumak için sahalalar mümkün olduğunca küçük tutulmalıdır (34).

Tek fraksiyon RT uygulanan olgular daha çok re-irradiyasyona gereksinim gösterirler. Bununla birlikte multipl fraksiyon şeması ile tedavi edilen hastalarda daha fazla analjezik tüketimi olmaktadır (34).

Uzun sağkalım beklentisi olan bir grup hastanın multipl fraksiyon şemasından daha fazla yarar sağlayacağı belirtilmiştir (35,36). Ancak Kaasa ve arkadaşları (34) ise henüz yayınlanmamış verilerine göre hastalarını sağkalımlarına göre 3 gruba ayırmışlardır ve ağrı, yorgunluk ve yaşam kalitesi yönünden 2 farklı fraksiyon şeması arasında fark gösterememişlerdir.

Re-irradiyasyon; ilk uygulanan RT sonrası ağrı da azalma olmazsa veya artış gözlemlenirse, kısmi yanıt alınıp daha fazla RT uygulanımı ile daha iyi sonuç alınabileceği düşünülürse veya kısmi/tam yanıt elde edildikten sonra ağrı tekrarlırsa uygulanabilir (37).

Başlangıçta yanıt alınan olgular re-irradiyasyona daha iyi yanıt verirler ve bu olgularda yine tek fraksiyon uygulanabilir (38). Ağrılı kemik metastazı olan hastalarda uzun yaşam beklentisi olanlar da dahil olmak üzere tek fraksiyon RT standart doz şeması olarak önerilmektedir. Karnofsky Performans Skor (KPS) ve metastatik tümör yükü sağkalım tahmininde önemli prognostik faktörlerdir (39). Kaasa ve arkadaşları prospektif randomize çalışmalarında ağrılı kemik metastazı tedavisinde tek fraksiyon 8 Gy ve multipl fraksiyon (3 Gy x 10) RT'nin benzer ağrı kontrolü sağladığını göstermişlerdir.

Metastatik spinal kord kompresyonu, kanser hastalarının %3-7'de görülür, onkolojik acillerin içinde değerlendirilir, iyi sonuçlar elde etmek ve ilerleyen ağrıyı, paralizi, duyu kaybını ve sfinkter inkontinansını önlemek amacıyla erken tanı ve tedavi çok önemlidir. MRG metastatik spinal kord kompresyonu tanısını koymak için kullanılan en iyi araçtır. RT birçok olguda önemli bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi çok az seçilmiş hastada uygulanır ve postoperatif 7-10 gün sonra RT verilir (40).

Kemik metastazları için uygulanan palyatif RT sonrası ağrı alevlenmesi sıkça görülür ve tek fraksiyon RT alan hastalar daha yüksek risk taşırlar (41).

Yarım Vücut/Tüm Vücut Radyoterapisi

Yarım vücut tek fraksiyon ışınlama, yaygın kemik metastazlarında palyasyon için etkili, hızlı ve güvenli bir tekniktir (RTOG 78-10) (42). Optimal tek doz; yarım vücut (üst parça) için 6-7 Gy, yarım vücut (alt ve orta parça) için 7-8 Gy önerilmektedir. Dozun artırılması ağrı kontrolünde, ağrısız geçen zamanda veya daha hızlı yanıt almakta etkili olmamakla birlikte toksisiteyi artırmaktadır (42-44). RTOG 82-06 çalışmasında, standart palyatif lokal RT (300 cGy x 10) kolu, lokal RT (300 cGy x 10) + yarım vücut RT (800 cGy x 1) ile karşılaştırılmıştır. Progresyona kadar geçen süre, yeni hastalık oluşuncaya kadar geçen süre ikinci kolda daha uzun bulunmuştur. Ayrıca, yarım vücut RT eklenmesi mükemmel tolere edilmiştir. Bu çalışmaya göre, sistemik ve okült metastazlarda yarım vücut ışınlaması alt veya üst vücut bölümlerine önerilmiştir (45).

Yaygın kemik metastazı olan, narkotiklere yanıt vermeyen ağrılı metastazlarda, 75 yaşın altında, KPS > 70 olan ve kemik iliği, böbrek ve karaciğer fonksiyonları yeterli, hayat beklentisi 6 haftadan uzun olan hastalara uygulanabilir. Yanıt oranları lokal ışınlamaya benzer ancak yanıt 24-48 saat gibi kısa bir sürede başlar (42).

Radyonüklid Tedavi

Eksternal RT ile yanıt alınmayan, multipl ağrılı kemik metastazlarında, kemik sintigrafisinde birden fazla alanda tutulum mevcutsa, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa uygulanır (46,47). En sık kullanılan ajan Sr89'dur. Beta emisyonu ile Yt89'a dönüşür; ortalama beta enerjisi 1.46 MeV; yarı ömrü 50.6 gün; böbreklerden elimine olur. Yanıt 10-20 gün içinde başlar. Medyan yanıt süresi 12 haftadır. Meme ve prostat kanserlerinde daha iyi yanıt elde edilir. Miyelosupresyon en sık görülen toksisitedir (46).

Samarium-153-EDTMP (0.5-2.5 mCi/kg) tek uygulama ile birden fazla tutulmuş bölgeyi hedefleyebilir. Yan etkileri minimaldir, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Samarium-153-EDTMP RT, bifosfonatlar ve/veya kemoterapi ile kombine edilebilir ve sinerjik etki ile palyasyon artırılabilir (48).

Bisfosfonatlar

Kemik metastazlarının tedavisinde ve komplikasyonların profilaksisinde son yıllarda tedavide yer alan ajanlardır (49). Bisfosfonatların esas etki mekanizması osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir. Ayrıca, bisfosfonatları alan osteoklastlar apoptozise uğrarlar. Zoledronik asit osteoklast aktivitesinin inhibisyonu, osteoklastlarda apoptozisin uyarılması, mineralize kemik ve kırıkta osteoklastik rezorpsiyonun engellenmesi, tümörler tarafından salgılanan çeşitli uyarıcı faktörler tarafından indüklenen, artmış osteoklastik aktivite ve kemiklerden kalsiyum salıverilmesinin inhibe edilmesini sağlayarak kemik rezorpsiyonunu önlemektedir (50).

Bisfosfonatlar, metastatik prostat kanserli hastaların tedavisinde dirençli kemik ağrısı ve iskelet olaylarını önlemek üzere kullanılmaktadır (51). Bisfosfonatların, kemikle ilişkili olay meydana gelen hasta oranını ve patolojik kırık, kemiğe radyoterapi veya cerrahi girişim uygulanması ya da omurilik basısı gibi kemik komplikasyonlarını azalttığı gösterilmiştir.

Pilot bir çalışmada, RT (30-40 Gy -3-4.5 hafta) ile ibandronatin kombine edilmesi ile kemik ağrısının geçtiği ve kemik dansitesinin arttığı saptanmıştır. BT veya MRG'nin törapatik sonuçları değerlendirmede objektif metodlar olduğu vurgulanmıştır (52).

Sonuç

Metastatik kemik ağrılarının palyasyonunda RT mutlaka uygulanmalıdır.

Metastazın yer ve yaygınlığı ile ilgili olmak üzere, hayat beklentisi 6 haftadan uzun ise cerrahi müdahale ve hemen tüm olgularda RT gerekebilir.

Tek doz RT, tedavi süresinin kısa olması ile tedavi stresini azaltmakta, hem hastanın hem de departmanın yükünü hafifletmektedir. Seçim yapılırken hastanın genel durumu, yaşam kalitesi, yaşı, tedaviye uygunluğu, ışınlanacak volüm göz önüne alınmalıdır ve en uygun şema seçilmelidir (53).

Danimarka Kemik Metastazları Çalışma Grubunun prospektif, randomize incelemesine göre tek doz RT ağrılı kemik metastazı olan ve kaliteli yaşam beklenti-

si olan tüm hastalar için standart tedavi olarak önerilmektedir. KPS ve metastatik tümör yükü sağkalımı etkileyen genel prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir (38).

Kemik metastazlarının tedavisinde ve komplikasyonların profilaksisinde son yıllarda bifosfanatlar kullanılmaktadır.

RT ile yanıt alınmayan, multipl ağrılı kemik metastazlarında, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve 3 aydan uzun sağkalım bekleniyorsa radyonüklit tedavisi de uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Brown JE, Webbe H N, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:207-24.
2. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(Suppl 1):1-10.
3. Mundy GR. 1999 Bone Remodelling and Its Disorders, edn 2. Martin Dunitz: London.
4. Rubens RD, Coleman RE. Bone metastases. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, (eds). *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1995:643-65.
5. Mundy GR. Bisphosphonates as cancer drugs. *Hosp Pract* 1999;34:81-94.
6. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;15;(Suppl 8):1595-607.
7. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1353-8.
8. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80:1546-56.
9. Orr FW, Lee J, Duivenvoorden WC, Singh G. Pathophysiological interactions in skeletal metastasis. *Cancer* 2000;88:2912-8.
10. Mundy GR. Metastasis to bone: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
11. Zudaire E, Martinez A, Cuttitta F. Adrenomedullin and cancer. *Regul Pept* 2003;112:175-83.
12. Yi B, Williams PJ, Niewolna M, Wang Y, Yoneda T. Tumor-derived platelet-derived growth factor-BB plays a critical role in osteosclerotic bone metastasis in an animal model of human breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:917-23.
13. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997;80:1581-7.
14. Adami S. Bisphosphonates in prostate carcinoma. *Cancer* 1997;80:1674-9.
15. Boyce BF, Yoneda T, Guise TA. Factors regulating the growth of metastatic cancer in bone. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:333-47.
16. Maurer T, Retz M, Gschwend JE. Palliative and supportive treatment options in patients with advanced prostate cancer. *Urologe A* 2007;46:30-5.
17. Langer C. Management of bone metastases: 2005 update. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3(Suppl 1):59-63.
18. Eustache S, Tello R, DeCarvalho V, et al. A comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 1997;169:1655-61.
19. Eustache SJ, Walker R, Blake M, Yucel EK. Whole-body MR imaging. *MRI Clin North Am* 1999;7:209-36.
20. Schirrmeyer H, Glatting G, Hetzel J, Nussle K, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and (18) F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1800-4.
21. Hsia TC, Shen YY, Yen RF, Kao CH, Changlai SP. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2002;49:267-71.
22. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. *Minerva Med* 2003;94:77-90.
23. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002;20:850-6.
24. Coleman RE, Whitaker KD, Moss DW, Mashiter G, Fogelman I, Rubens RD. Biochemical monitoring predicts response in bone metastases to treatment. *Br J Cancer* 1988;58:621-5.
25. Miura M. Current topics in the measurement of bone-specific alkaline phosphatase. *Clin Calcium* 1996;6:62-5.
26. Kataoka A, Yuasa T, Kageyama S, T et al. Diagnosis of bone metastasis in men with prostate cancer by measurement of serum ICTP in combination with alkali phosphatase and prostate-specific antigen. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:480-4.
27. Brown J, Thomson C, Ellis S, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003;89:2031-7.
28. Ali S, Demers L, Leitzel K, et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis. *Ann Oncol* 2004;15:455-9.
29. Kohno N, Aogi K, Minami H, Takashima S. Efficacy of zoledronic acid versus placebo on biochemical markers of bone metabolism in patients with breast cancer metastatic to bone. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006:10559.
30. Frassica DA. General principles of external beam radiation therapy for skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 2003;415(Suppl):158-64.
31. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995;63:137-9.
32. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients. *Clin Oncol* 1989;1:67-9.
33. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000;355:1428-9.

34. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
35. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40.
36. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: A global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-9.
37. Wu J, Wong R, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases—an evidence-based practice guideline *BMC Cancer* 2004;4:71-8.
38. Chow E, Hoskin PJ, Wu J, et al. A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:125-8.
39. van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, et al. The Dutch Bone Metastasis Study Group. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 2006;78:245-53.
40. Maranzano E, Trippa F, Chirico L, Basagni ML, Rossi R. Management of metastatic spinal cord compression. *Tumori* 2003;89:469-75.
41. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. *Support Care Cancer*, 2006.
42. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
43. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases Neeta Pandit-Taskar, MD; Maria Batraki, BS; and Chaitanya R. Divgi., *J Nucl Med* 2004;45: 1358-65.
44. Biswal BM. Related Assessment of the usefulness of hemibody irradiation in painful bone metastasis. *J Indian Med Assoc* 2004;102:133-4, 136-7.
45. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:207-14.
46. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
47. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35: 152-8.
48. Anderson P. Samarium for osteoblastic bone metastases and osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1475-86.
49. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Galluzzo S, Tonini G. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1333-48.
50. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004;2:205-13; discussion 213-4, 216-7, 219-20.
51. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4): CD006250.
52. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, Solomou E, Leotsinides M, Kardamakis D. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: Clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:264-72.
53. Bradley NM, Husted J, Sey MS, Husain AF, Sinclair E, Harris K, Chow E. Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006.