

Kemik metastazlı olgularda palyatif radyoterapi uygulamalarının retrospektif değerlendirmesi: tek merkez deneyimi

Retrospective evaluation of palliative radiotherapy in patients with bone metastasis: a single center experience

Fatih Göksel

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kanserli hastaların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve %30-90'ında kemik metastazı görülür. Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi (RT) ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlaması, patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindedir. Çalışmamızda palyatif amaçlı RT almış kemik metastazlı hastalarımızın tanıları, demografik dağılımı ve sayısal durumunun tek merkez deneyimleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016–Eylül 2019 yılları arasında Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde kemiklere palyatif amaçlı RT uygulanan hastaların tedavi dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi geriye dönük taranarak elde edilen kayıtlar kullanıldı. Tüm kayıtlar arşivlerdeki dosyalarla karşılaştırılarak teyit edildi. Palyatif amaçlı RT uygulanan hastaların profilleri, cinsiyet, yaş, histolojik tipi, tedavi şeması ve fraksiyon sayıları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma sürecinde kliniğimizde radyoterapi uygulanan toplam 10254 hastanın palyatif kemik RT uygulanan 1469(%14)'ü değerlendirmeye alındı. Son iki yılda palyatif kemik RT uygulanan hasta sayılarında oransal olarak azalma görülmemiştir. Palyatif kemik RT uygulanan 1469 hastanın %48'i kadın, %52'si erkektir. Hastalarımızda primer tümöre göre dağılımları; meme kanserleri (%31), prostat kanserleri (%17), primeri bilinmeyen kanserler (%15), akciğer kanseri (%15), GIS kanserleri (%9), mesane kanserleri (%4) ve diğer kanserler (%10) olarak saptanmıştır. Palyatif kemik RT uygulanan kadınlarda medyan yaş 55, erkeklerde medyan yaş 64 olup tüm hastalarda medyan yaş 60 (sınırlar 13-93) bulundu. Son 4 yılda palyatif kemik RT uygulanan en sık 7 kanser tanısında cinsiyet ve yıl bazlı anlamlı değişiklik görülmemiştir. Palyatif kemik RT alan hastaların 888 'ine 2-5 fraksiyonluk tedavi (%60), 420'sine 6-10 fraksiyonluk tedavi (%29) ve 161' hastaya da tek fraksiyonluk (%11) tedavi şemalarının uygulandığı saptandı. Tedavi şemalarında da anlamlı değişiklik görülmemiştir. Çalışmamızdaki farklı doz-fraksiyon şemaları oranı literatürle uyumludur.

Sonuç: Kemik metastazlı hastalara palyatif RT doz-fraksiyon şeması seçiminde optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişkendir. Bu sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif RT doz-fraksiyon şeması seçiminde karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır. Palyatif RT, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile kemik metastazlı hastaların çoğunda standart uygulamadır.

Anahtar Kelimeler: Kemik, metastaz, palyatif, radyoterapi

ABSTRACT

Introduction: Bone metastasis is the first finding in 10-15% of cancer patients and seen in 30-90% of patients with cancer. Bone metastases are one of the most common causes of cancer-related pain. Radiotherapy (RT) is one of the first preferred palliation methods in bone metastases because it provides pain palliation in a short time, prevents the development of pathological fractures and creates minimal side effects. The aim of this study was to evaluate the diagnosis, demographic distribution and numerical status of patients with bone metastases who received palliative RT in terms of single center experiences.

Material and Method: Patients who received palliative bone RT in Radiation Oncology Clinic Between January 2016 and September 2019 were included in the study. The Hospital Information Management System data of these patients were retrospectively scanned and the records obtained were used. All records were compared with the files in the archives and confirmed. The profiles, sex, age, histologic type, treatment schedule and fraction numbers of the patients who underwent radiotherapy for palliative purposes were retrospectively evaluated.

Results: In this study, 1469 (14%) palliative bone RT patients of 10254 total radiotherapy patients were evaluated. In the last two years, there was no proportional decrease in the number of patients who received palliative bone RT. 48% of patients were female and 52% were male. According to the primary tumor distributions; breast cancers (31%), prostate cancers (17%), primary unknown cancers (15%), lung cancer (15%), GIS cancers (9%), bladder cancers (4%) and other cancers (10%). The median age of the patients was 60 (range 13-93). In the last 4 years, the most frequent 7 cancer diagnoses didn't show any significant gender and year-based changes. 888 palliative bone RT patients were treated with 2-5 fractions (60%), 420 patients with 6-10 fractions (29%) and 161 patients with single fraction (11%). There were also no significant changes in treatment schemes. The ratio of different dose-fraction schemes in our study is consistent with the literature.

Conclusion: Optimal dose and fraction schemes are highly variable for palliative RT in patients with bone metastases. In light of these results, when deciding on palliative RT dose-fraction scheme; patient characteristics, treatment interactions, physical conditions, workload and economic costs should be taken into consideration. Palliative RT is the standard procedure in most patients with bone metastases because of its high palliation rate, short-term application, low toxicity and low re-application.

Keywords: Bone, metastasis, palliative, radiotherapy

Sorumlu Yazar: Fatih Göksel, SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Mehmet Akif Ersoy Mah., Vatan Cad., No: 91, 06200, Yenimahalle, Ankara, Türkiye

E-posta: fatihgoksel@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.12.2019 **Kabul Tarihi:** 29.12.2019 **Doi:** 10.32322/jhsm.663772

Cite this article as: Göksel F. Kemik metastazlı olgularda palyatif radyoterapi uygulamalarının retrospektif değerlendirmesi: tek merkez deneyimi. J Health Sci Med 2020; 3(1): 62-66.

GİRİŞ

Kemik metastazları akciğer ve karaciğerden sonra 3. sıklıkta görülen metastatik yerleşim bölgesidir (1). Kanserli hastaların %3-4'ünde tanı sırasında kemik metastazı olmakla birlikte bunların %10-15'inde kemik metastazı ilk bulgudur ve kemik metastazı semptomlarıyla malignite tanısı konur. Son evreye gelmiş kanserli hastaların %30-90'ında kemik metastazı görülür (2-4).

Malign kemik hastalığı olan hastalarda güncel palyatif tedavi yaklaşımları arasında radyoterapi (RT), kemoterapi, hormon tedavisi, ortopedik cerrahi ve bifosfonatlar bulunmaktadır. Kemik metastazlı bazı olgularda beklenen yaşam süresi uzun olup analjezik ya da narkotik analjeziklerin uzun süre kullanılmalarını yan etkileri nedeni ile sınırlamaktadır. Kemoterapi ya da hormon tedavisinin sağlayacağı palyasyon, bazı kanser türleri dışında kısa sürede elde edilemediği gibi, etkin ve uzun süreli olmadığı da bilinmektedir (5-7). Cerrahi ise, ağrılık taşıyan kemiklerin yoğun litik lezyonlarında patolojik fraktür gelişimini önlemek amacıyla ya da oluşmuş patolojik fraktürün fiksasyonu veya spinal kord basısı olan hastaların acil tedavisinde radyoterapi ile birlikte kullanılan bir yöntemdir (8-10).

Kemik metastazları kansere bağlı ağrının en sık nedenlerinden birisidir. Radyoterapi ağrı palyasyonunu kısa bir sürede sağlamaktadır ve bu palyasyon çoğu zaman uzun süreli olmaktadır. Patolojik fraktür gelişmesini önlemesi ve minimal yan etki oluşturması nedeni ile kemik metastazlarında ilk tercih edilen palyasyon yöntemlerindedir (11-14).

Bu çalışmamızda palyatif amaçlı radyoterapi almış kemik metastazlı hastalarımızın tanıları, sayısal artışı ve demografik dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016–Eylül 2019 yılları arasında hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde kemiklere palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan hastaların tedavi dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) geriye dönük taranarak elde edilen kayıtlar kullanıldı. Tüm kayıtlar arşivlerdeki dosyalarla karşılaştırılarak teyit edildi.

Bu kapsamda palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan hastaların profilleri, cinsiyet, yaş, histolojik tipi, tedavi şeması ve fraksiyon sayıları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Etik Durum

Bu çalışma için ilgili kurumdan 83 sayılı 26.11.2019 tarihli TUEK (Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu) uygunluk onayı alınmıştır.

BULGULAR

Hastanemizde 2016 yılında radyoterapi uygulanan 2589 hastadan 367 (%14), 2017 yılında radyoterapi uygulanan 2303 hastadan 432 (%19), 2018 yılında radyoterapi uygulanan 2833 hastadan 354 (%12), 2019'ın ilk 10 ayında radyoterapi uygulanan 2529 hastadan 314 (%12)'ine toplamda 10254 radyoterapi uygulanan hastanın palyatif kemik radyoterapisi uygulanan toplam 1469 (%14) hasta değerlendirmeye alındı. Son iki yılda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan hasta sayılarında oransal olarak azalma görülmedi. Palyatif kemik radyoterapisi uygulanan hastaların yıllara göre sayısal dağılımı **Tablo 1**'de verildi.

Palyatif kemik RT uygulanan 1469 hastanın %48'i kadın, %52'si erkek olup **Tablo 2**'de yıllara göre cinsiyet dağılımı verilmiştir. Hastalarımızın primer tümöre göre dağılımları; meme kanserleri (%31), prostat kanserleri (%17), primeri bilinmeyen kanserler (%15), akciğer kanseri (%15), GİS kanserleri (%9), mesane kanserleri (%4) ve diğer kanserler (%10) olarak saptanmıştır (**Tablo 1,2**). Palyatif RT uygulanan kadınlarda medyan yaş 55, erkeklerde medyan yaş 64 olup tüm hastalarda medyan yaş 60 (13-93) bulundu (**Tablo 3**). Son 4 yılda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan en sık 7 kanser tanısında cinsiyet, yaş ve yıl bazlı anlamlı değişiklik görülmedi.

Palyatif kemik radyoterapisi alan hastaların 888'ine 2-5 fraksiyonluk tedavi (%60), 420'sine 6-10 fraksiyonlu tedavi (%29) ve 161' hastaya da tek fraksiyonluk (%11) tedavi şemalarının uygulandığı saptandı (**Tablo 4**). Son 4 yılda palyatif tedavi fraksiyon şemalarında anlamlı değişiklik görülmedi.

Tablo 1. Palyatif Kemik Radyoterapisi uygulanan hastaların yıllara göre sayısal dağılımı

Tanı	2016		2017		2018		2019		Toplam RT/Yüzde	
Meme Tm	117	32	153	35	108	31	82	26	460	31
Prostat Tm	66	18	80	19	53	15	45	14	244	17
Primer Bilinmeyen Tm	55	15	68	16	69	19	22	7	214	15
Akciğer Tm	51	14	51	12	57	16	59	19	218	15
GİS Tm	31	8	38	9	27	8	36	11	132	9
Mesane Tm	12	3	14	3	17	5	12	4	55	4
Diğerler Tm	35	10	28	6	23	6	60	19	146	10
Toplam RT/Yüzde	367	14	432	19	354	12	316	12	1469	14
Toplam RT alan hastalar	2589		2303		2833		2529		10254	

Tablo 2. Palyatif Kemik RT'si uygulanan hastaların tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	2016		2017		2018		2019		Toplam	
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek
Meme Tm	117	0	153	0	105	3	82	0	457	3
Prostat Tm	0	66	0	80	0	53	0	45	0	244
Primer Bilinmeyen Tm	28	27	32	36	26	43	8	14	94	120
Akciğer Tm	7	44	10	41	7	50	13	46	37	181
GIS Tm	11	20	9	29	13	14	8	28	41	91
Mesane Tm	0	12	0	14	5	15	0	12	5	53
Diğerler Tm	14	21	14	14	8	12	31	29	67	76
Toplam	177	190	218	214	164	190	142	174	701	768
Genel Toplam	48	52	50	50	46	54	45	55	48	52
	367		432		354		316		1469	

Tablo 3. Palyatif Kemik RT'si uygulanan hastaların yaş dağılımları

Tanı	2016			2017			2018			2019		
	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı	Medyan Yaş		Yaş Aralığı
	K	E		K	E		K	E		K	E	
Meme Tm	58	0	35-80	54	0	40-85	55	0	19-85	54	0	36-79
Prostat Tm	0	72	50-85	0	74	60-80	0	70	33-83	0	74	51-89
Primer Bilinmeyen Tm	56	64	35-80	55	61	30-80	61	44	25-75	69	66	36-87
Akciğer Tm	65	57	43-75	58	64	40-70	57	65	23-92	55	58	41-78
GIS Tm	54	50	30-80	55	61	40-85	55	63	22-81	50	66	30-79
Mesane Tm	0	68	55-80	0	61	50-85	66	63	25-81	0	59	56-65
Diğerler Tm	55	54	13-65	63	55	30-75	64	64	38-90	65	65	42-77
Genel	54	64	13-85	56	64	30-85	55	66	22-92	54	63	30-89
	58			61			60			60		

Tablo 4. Palyatif Kemik RT'si tedavi şemaları

Fraksiyon Sayısı	2016		2017		2018		2019		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tek	46	13	44	10	25	7	46	15	161	11
2 ve 5	170	46	256	59	295	83	167	53	888	60
6 ve 10	151	41	132	31	34	10	103	33	420	29
Toplam	367	100	432	100	354	100	316	100	1469	100

TARTIŞMA

Kemik metastazlı hastalara uygulanan palyatif radyoterapilerin değerlendirildiği çalışmamızda tüm olguların primer tümör tipine göre dağılımına baktığımızda en sık kemik metastazı yapan hastalık gruplarının meme ve prostat kanserleri olduğu görülmektedir. Literatür bilgilerine baktığımızda da kemik metastazlarının büyük çoğunluğunu meme ve prostat kanserleri oluşturmaktadır (1,2,15). Bu doğrultuda verilerimiz literatür ile uyumludur. Yıllara göre primer tümör tanı dağılımlarına baktığımızda bazı yıllarda ikinci sırada ak-

ciğer kanserinin prostat kanserini geçtiği gözlenmiştir. Bu oranın ülkemizde, diğer gelişmekte olan ülkeler gibi akciğer kanseri sıklığının bir miktar daha fazla olmasından dolayı saptandığı düşünülmektedir (15). Fakat tüm yıllar değerlendirildiğinde prostat kanserini üzerine çıkmamaktadır. Ayrıca tüm yıllarda primer tümör tanılarında göre oranlara bakıldığında da literatürle uyumludur (1,2,15).

Hastaların cinsiyete göre ayrılmasında kadınlarda hem toplamda hem de yıllara göre ayırmda en sık kemik metastazı yapan tümörün meme kanseri olduğu görülmektedir. Er-

keklerde ise ilk sırayı prostat kanseri almaktadır. Bu oranlar dünya genelindeki kanser istatistiklerinde de benzerdir ve verilerimiz literatür ile uyumludur (15-17). Tüm hasta grubunda palyatif kemik radyoterapisi uygulanan kadın/erkek oranı birbirine yakın olmakla birlikte erkeklerde bir miktar daha fazladır (%52,3).

Palyatif radyoterapi protokollerine ilişkin değişik doz-fraksiyon şemaları kullanılarak yapılan çok sayıda randomize çalışmanın sonuçlarında halen görüş birliğine varılamamıştır. Optimal doz ve fraksiyon şemaları çok değişken olmakla beraber, ağrı palyasyonları arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (18-25). Uzun süreli, maliyeti yüksek ve hastanın kliniğe bağlı kaldığı süreyi uzatan palyatif şemaların, kısa süreli şemalarla elde edilen palyasyon oranlarına üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanı sıra fark olmadığını bildiren randomize çalışmalarında olması bu alanda fikir birliği oluşmadığını göstermektedir (18-25). Bizim çalışmamızdaki palyatif kemik radyoterapisi uygulamalarında yaklaşık %11 tek fraksiyonlu tedaviler tercih edilirken %60 2-5 fraksiyonlu, %29 6-10 fraksiyonlu tedaviler tercih edilmiştir. Bu oranlar literatürle uyumluluk göstermektedir.

Hastanemizde 2016-2019 yılları arasında radyoterapi alan tüm hastalarımızın incelendiği çalışmamızda toplam 10254 hastanın 1469 (%14)'ünün palyatif kemik radyoterapisi uygulandığı görülmektedir. Bu oran literatüre göre bir miktar düşük saptanmıştır (26-28). Bu düşüklüğün, hastanemizin kapsamlı onkoloji merkezi olması nedeni ile komplike hastaların hastanemize gelmesi ve primer tedavisi tamamlanan hastaların sonraki süreçte palyatif radyoterapi ihtiyacı olduğunda periferdeki merkezlerde tedavi olması gibi nedenlerden dolayı olabileceğini öngörebiliriz.

SONUÇ

Kemik metastazlı hastalarda amaç genellikle palyasyondur. Bu hastalarda RT mükemmel palyatif etkiyle hastaların çoğunda standart uygulamadır. Kanser ve yaşlı nüfus oranı dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de her geçen gün artmaktadır. Bu da palyatif bakım ihtiyacının ilerleyen yıllarda giderek artacağını gösterdiğinden RT yapabilen merkezlerin yaygın ve ulaşılabilir olması önemlidir.

Yukarıdaki sonuçlar ışığında kemik metastazlı hastalara palyatif radyoterapi doz-fraksiyon şeması seçiminde çalışmamız ve literatürlere göre karar verirken; hastaya ait özellikler, tedavi etkileşimleri, fiziki şartlar, iş yükü ve ekonomik maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

Eksternal radyoterapi, yüksek palyasyon oranı, kısa süreli uygulanma imkanı, toksisitesi az ve tekrar uygulama imkanı olması nedeni ile kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan en önemli tedavi modalitesi olmaya devam etmektedir.

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Bu çalışma için herhangi bir maddi destek alınmamıştır. Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Li Z, Zhixin G. Clinical Characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Med Sci Monit* 2017; 23: 4087-94.
2. Sprave T, Hees K, Bruckner, T et al. The influence of fractionated radiotherapy on the stability of spinal bone metastases: a retrospective analysis from 1047 cases. *Radiat Oncol* 2018; 13: 134.
3. Rougraff BT. Evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone. *Clin Orthop* 2003; 41: 105-9.
4. Kong W, Zhang-Salomons J, Hanna TP, Mackillop WJ. A population-based study of the fractionation of palliative radiotherapy for bone metastasis in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 15; 69: 1209-17.
5. Vassilis K, Zoi L, Anna Z, Kyriaki M, John RK. bone density as a marker of response to radiotherapy in bone metastatic lesions: a review of the published data. *Int J Mol Sci* 2016 Sep; 17: 1391.
6. Lim FMY, Bobrowski A, Agarwal A, Silva MF. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017 Jun; 11: 78-87.
7. Sheli R. Bone Metastases diagnoses and treatment. *Radiology* 1.st edition (Ed: Rubens R.D and Folgeman I. London, Springer-Verlang 1991, Lmt: 63-82.
8. Payne R. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1614-27.
9. Lipton A, Theriault RL, Hortobágyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2008; 8: 1082-90.
10. Regine WF, Tibbs PA, Young A, et al. Metastatic spinal cord compression: A randomized trial of direct decompressive surgical resection plus radiotherapy vs. radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 125.
11. Francesca De F, Andrea P, Daniela M, and Vincenzo T. The role of radiation therapy in bone metastases management. *Oncotarget* 2017 Apr 11; 8: 25691-9.
12. Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 1; 45: 715-9.
13. Wu JSY, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594-605.
14. Blitzer PH: Reanalysis of the RTOC study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985; 55: 1468-72.
15. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser İstatistikleri 2014.
16. Chow E, Holden L, Rubenstein J, Computed tomography (CT) evaluation of breast cancer patients with osteolytic bone metastases undergoing palliative radiotherapy--a feasibility study. *Radiation Oncol* 2004; 70: 291-4.
17. Van der Linden YM, Kroon HM, Dijkstra SP, et al. Simple radiographic parameter predicts fracturing in metastatic femoral bone lesions: results from a randomised trial.; Dutch Bone Metastasis Study Group. *Radiation Oncol* 2003; 69: 21-31.
18. 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. *Radiation Oncol* 1999; 52: 101-9.
19. Vit JP, Ohara PT, Tien DA, et al. The analgesic effect of low dose focal irradiation in a mouse model of bone cancer is associated with spinal changes in neuro-mediators of nociception. *Pain* 2006 Jan; 120: 188-201.
20. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982 Sep 1; 50: 893-9.
21. Shakespeare TP, Lu JJ, Back M, et al. Patients' preference for radiotherapy fractionation schedule in the palliation of painful

- bone metastases. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2156–62.
22. Kachnic L, Berk L. Palliative single-fraction radiation therapy: How much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786–8.
 23. 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.
 24. Van der Linden YM, Steenland E, van Houwelingen HC, et al. 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.
 25. Haddad P, Wong RK, Pond GR, et al. Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 430-4.
 26. Koswing S, Budach V. Remineralization and pain relief bone metastases after different radiotherapy fraction. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 500-8.
 27. Fili S, Karalaki M, Schaller B. Mechanism of bone metastasis: the role of osteoprotegerin and of the host-tissue microenvironment-related survival factors. *Cancer Lett* 2009 Sep 28; 283: 10-9.
 28. Noguchi M, Kikuchi H, Ishibashi M, Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer* 2003 Jan 27; 88: 195-201.