

ARTIKEL PENELITIAN

Peningkatan kualitas hidup pasien kanker dengan metastasis tulang yang menjalani radiasi paliatif

Rhandika Rafli, Mutiara Anissa

Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah

Korespondensi: Mutiara Anissa, email: mumuth_02@yahoo.com

Abstrak

Tujuan: Radioterapi dapat mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh kanker dengan metastasis tulang. Penilaian hasil pengobatan berdasarkan informasi klinis sedangkan informasi kualitas hidup jarang dilaporkan. Penelitian bertujuan untuk menilai peningkatan kualitas hidup pasien yang menjalani radiasi paliatif untuk metastasis tulang. **Metode:** penelitian kohort prospektif dengan sampel pasien kanker metastasis tulang yang berkunjung ke-4 pusat radioterapi di Sumatera, dari bulan Mei-September 2018. Jumlah sampel adalah 18 orang dengan teknik pengambilan total sampling. Perbaikan kualitas hidup dinilai dengan kuesioner EORTC QLQ C-30. Analisis statistik dengan uji T berpasangan. **Hasil:** Rerata *Global Health Status* sebelum dan sesudah terapi adalah 39,81 dan 64,81 dengan perbedaan kuat dan bermakna ($r=0,75$; $p<0,001$) dengan rerata peningkatan skala adalah 25. Rerata *Functional Scales* sebelum dan sesudah adalah 44,32 dan 58,27 dengan perbedaan sedang dan bermakna ($r=0,48$; $p=0,042$). Peningkatan rerata *Functional Scales* adalah 13,95. Rerata *Symptoms Scales* sebelum dan sesudah adalah 46,15 dan 29,48 dengan perbedaan rerata yang kuat dan bermakna ($r=0,743$; $p<0,001$). Rerata penurunan *Symptoms Scale* sesudah terapi adalah 16,67. **Simpulan:** Radioterapi dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan menurunkan gejala secara signifikan, namun memperbaiki fungsi pada sebagian sampel.

Kata kunci: metastasis tulang; kualitas hidup; radioterapi

Abstract

Objectives: Radiation therapy is an important modality to alleviate bone metastasis symptoms. Quality of life improvement as treatment result is rarely reported. The aim of this study is to determine Quality of life improvement of patient who undergo radiation therapy for bone metastasis. **Methods:** This is a prospective cohort study to bone metastatic patient in 4 radiotherapy centres in Sumatera from May to September 2018. 18 patient as total sampling were included in this study. Quality of life increment were determined by EORTC QLQ C-30 questionnaire and analyzed with paired T-test. **Results:** Global Health Status mean before and after were 39.81 and 64.81, with a strong and significant differences ($r=0.75$; $p<0.001$). Global Health Status mean increment after radiotherapy were 25). Functional scales mean before and after were 44.32 and 58.27, with a moderate and significant differences ($r=0.48$; $p=0.042$). Functional scales mean increment after radiotherapy were 13.95. Symptoms scales mean before and after were 46.15 and 29.48 with a strong and significant differences ($r=0.743$; $p<0.001$). Symptoms scales mean decrement after radiotherapy were 16.67. **Conclusions:** Radiotherapy for bone metastatic increase patient's QoL significantly. Alleviating symptoms and somewhat increase patient's daily functioning.

Keywords: bone metastasis; quality of life; radiotherapy

PENDAHULUAN

Kejadian kanker meningkat setiap tahunnya, pada tahun 2030 diperkirakan 5,3 juta pria dan 4,7 juta wanita akan menderita kanker, dan 6,2 juta orang akan meninggal karena kanker tiap tahunnya. Angka ini meningkat menjadi 14,1 juta orang akan menderita kanker setiap tahunnya pada tahun 2014.^{1,2}

Tulang merupakan salah satu organ tersering yang menjadi tempat metastasis pasien kanker, terutama dari kanker payudara, prostat dan paru. Metastasis tulang ini dapat menyebabkan komplikasi tulang yang berat termasuk patah tulang, kompresi medula spinalis atau radiks saraf, hiperkalsemia karena keganasan, dan nyeri tulang berat.³

Penanganan pasien kanker dengan metastasis tulang terdiri dari beberapa komponen berupa penanganan nyeri, operasi, terapi sistemik dan terapi radiasi. Pilihan tatalaksana dipengaruhi oleh faktor keluhan pasien, jenis histologi kanker, jumlah tulang yang terlibat dan harapan hidup pasien.^{4,5} Radiasi pada metastasis tulang ditujukan untuk mencegah *impending fracture* atau *impending compression*, obstruksi oleh massa kanker dan mengecilkan ukuran tumor. Radiasi juga dapat menghilangkan nyeri yang signifikan pada kejadian metastasis tulang yang disebabkan oleh kanker atau obstruksi limfatik.⁴ Mekanisme radiasi mengurangi nyeri pada metastasis tulang adalah melalui penghancuran sel kanker sehingga mengurangi efek desak massa

dan meningkatkan proses pembentukan tulang pada lesi litik.^{6,7}

Nyeri dan gambaran radiologi selama ini merupakan indikator yang paling diperhatikan dalam menilai luaran hasil pengobatan pada metastasis tulang. Namun kualitas hidup pasien, selain dari nyeri juga dipengaruhi oleh faktor lain seperti berkurangnya pergerakan, efek samping pengobatan dan berkurangnya peran dalam kehidupan sosial.

Nyeri dan kurangnya pergerakan menimbulkan distres pada pasien dengan kanker. Distres adalah rasa tidak berdaya yang dirasakan oleh seseorang. Distres ini bila berkelanjutan dapat menimbulkan masalah emosional seperti rasa cemas, rasa sedih, gangguan tidur dan serangan panik. Masalah emosional ini dapat semakin menurunkan kualitas hidup individu tersebut.⁸

Untuk itu dibutuhkan instrumen yang dapat menilai luaran kualitas hidup secara komprehensif.⁹ Penilaian *Health Related Quality of Life* (HRQOL) mulai banyak dipakai dalam mengevaluasi luaran tatalaksana pada metastasis tulang, meskipun penggunaannya saat ini belum digunakan secara sistematis.^{10,11}

HRQOL merupakan konsep multidimensi dan subyektif. Konsep multidimensi merupakan aspek yang luas dari hal yang dianggap penting oleh pasien, meliputi kesehatan fisik, kesehatan emosional dan sosial, kemampuan berfungsi secara fisik, gejala fisik, kognisi, fungsi dalam peran hidup, fungsi seksual dan spiritual.

Sedangkan konsep subjektivitas dimaksudkan bahwa kualitas hidup hanya bisa dinilai dari perspektif pasien.^{10,12}

EORTC QLQ-C30 (*The European Organization For Research And Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) adalah instrumen kuesioner terstandar yang telah digunakan cukup banyak di berbagai negara. Instrumen ini didesain untuk dapat digunakan pada populasi pasien kanker yang luas. Kuesioner EORTC QLQ-C30 dapat digunakan bersamaan dengan suplementasi modul khusus yang spesifik untuk penyakit tertentu. Instrumen kualitas hidup yang spesifik untuk pasien kanker dengan metastasis tulang adalah EORTC QLQ-BM22 dan BOMET-QOL10.^{11,13,14}

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan studi prospektif observasional yang bertujuan untuk melihat peningkatan kualitas hidup pasien kanker metastasis tulang yang menjalani terapi radiasi. Penelitian dilakukan dari bulan Mei-September 2018 di 3 pusat radioterapi di Sumatera yaitu RS Andalas, RS Arifin Achmad Pekanbaru dan RS M. Husein Palembang.

Pengambilan subjek penelitian dilakukan dengan teknik total sampling yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria pemilihan. Subjek penelitian berjumlah 18 orang yang mana telah diminta *informed consent*. Penilaian kualitas hidup dengan menggunakan kuesioner *European*

Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire C-30 (EORTC QLQ-C30), yang dinilai sebelum tindakan radioterapi paliatif dan sesudah tindakan radioterapi maksimal 7 hari setelah fraksi terakhir.

Kuesioner EORTC QLQ-C30 merupakan kuesioner yang digunakan pada pasien kanker dan berisi 30 pertanyaan yang meliputi 3 domain yaitu *Global Health Status, Functional Scales* dan *Symptoms Scales*. Domain *Functional Scales* berupa fisik, peran, emosi, sosial, kognitif. Sedangkan domain *Symptoms Scales* berupa letih, nyeri, mual dan muntah. Kuesioner ini sudah diterjemahkan dan disahkan dalam 81 bahasa dan telah digunakan dalam lebih dari 3.000 penelitian di seluruh dunia. Kuesioner ini telah divalidasi dan diterjemahkan dalam bahasa Indonesia. Data yang diperoleh diuji perbedaannya dengan menggunakan uji T berpasangan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan selama 5 bulan dan diperoleh 18 pasien metastasis tulang yang menjalani radioterapi. Sampel penelitian mendapatkan dosis radioterapi berkisar antara 15-30 Gy dalam 10 fraksi dengan mesin akselerator linier dan mesin *telecobalt*. Berdasarkan karakteristik demografi, subjek terbanyak berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 61,1% dan rerata usia adalah 50,83. Pasien terbanyak mendapatkan terapi radiasi jangka panjang yaitu 77,8%. Karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Jumlah (n-18)	Mean	Persentase (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	7		38,9%
Perempuan	11		61,1%
Lama terapi			
Jangka pendek	4		22,2
Jangka panjang	14		77,8
Usia	18	50,83	
Tumor primer			
Payudara	10		55,5%
Paru	3		16,7%
Thyroid	2		11,1%
Kepala/leher	3		16,7%
Lokasi Metastasis			
Vetebrae Cervical	1		5,5%
Vetebrae Thoracal	10		55,5%
Vetebrae lumbo sacral	8		44,4%
Pelvis	2		11,1%
Humerus	1		5,5%

Jawaban yang didapatkan dari kuesioner EORTC QLQ C-30 dikelompokkan berdasarkan kategori Kualitas hidup secara umum, skala fungsional dan skala gejala

kemudian ditransformasikan menjadi skala 0-100 berdasarkan panduan *scoring* EORTC. Uji reliabilitas terhadap item soal ditampilkan pada tabel 2 dan memperlihatkan reliabilitas yang baik.

Tabel 2. Reliabilitas EORTC QLQ C-30 terjemahan Bahasa Indonesia

Skala	Item soal	Alpha's Cronbach
<i>Global Health Status</i>	29,30	0.793
<i>Functional scale</i>	1,2,3,4,5,6,7,20, 21,22,23,24,25,26,27	0.880
<i>Symptoms scale</i>	8,9,10,11,12,13,14,15,16,17, 18,19,28	0.750

Sebagian besar dari sampel merasakan manfaat dari radiasi paliatif berupa peningkatan *Global Health Status* dan *Functional Scales* serta perbaikan *Symptoms Scales* (gambar 1, 2 dan 3). Perbedaan rerata pada sebelum dan sesudah radioterapi terhadap domain *Global Health Status*, *Functional Scales* dan *Symptoms Scales* dilakukan uji perbedaan

rerata menggunakan *paired t-test* pasien kanker dapat dilihat di Tabel 3. Domain *Global Health Status* dan *Functional Scales* mengalami peningkatan yang signifikan pada sebelum dan sesudah radioterapi. Sedangkan domain *Symptoms Scales* mengalami penurunan yang signifikan. Terdapat tren dimana perbaikan gejala lebih baik pada keadaan skala gejala awal

yang lebih berat. Pada pasien dengan skala fungsional yang baik sebelum radiasi

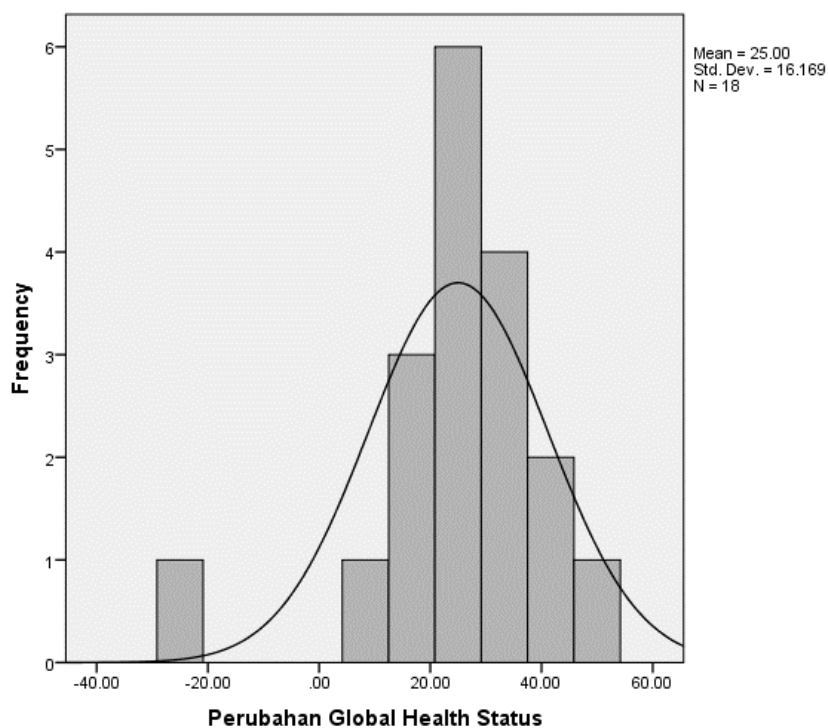
terdapat tren tidak tampak banyak perbaikan terhadap skala fungsionalnya.

Tabel 3. Rerata domain kualitas hidup dan hasil analisis *paired t test* pasien kanker sebelum dan sesudah radiasi paliatif

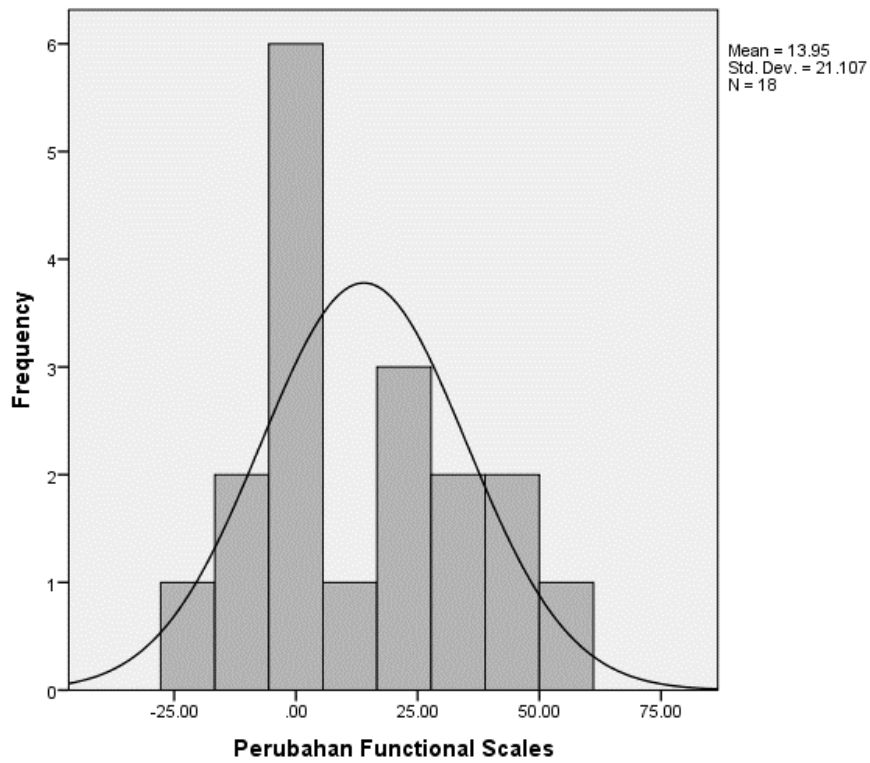
Domain	Sebelum radioterapi	SD	Sesudah radioterapi	SD	Perubahan skala	SD	R	P
<i>Global Health Status</i>	39,81	23,67	64,81	21,94	25,00	16,17	0,748	0,000
<i>Functional scale</i>	44,32	21,94	58,27	19,35	13,95	21,11	0,483	0,042
<i>Symptoms scale</i>	46,15	16,00	29,49	13,46	16,67	10,81	0,743	0,000

Gejala yang muncul dari metastasis tulang terutama berupa nyeri yang biasanya dibantu dengan analgesik Non Steroid Anti Inflamasi dan golongan opioid. *Global Health Status* dapat dipengaruhi oleh nyeri. Pemberian radioterapi paliatif metastasis tulang dapat memberikan fungsi paliatif nyeri terhadap 50-80% dari

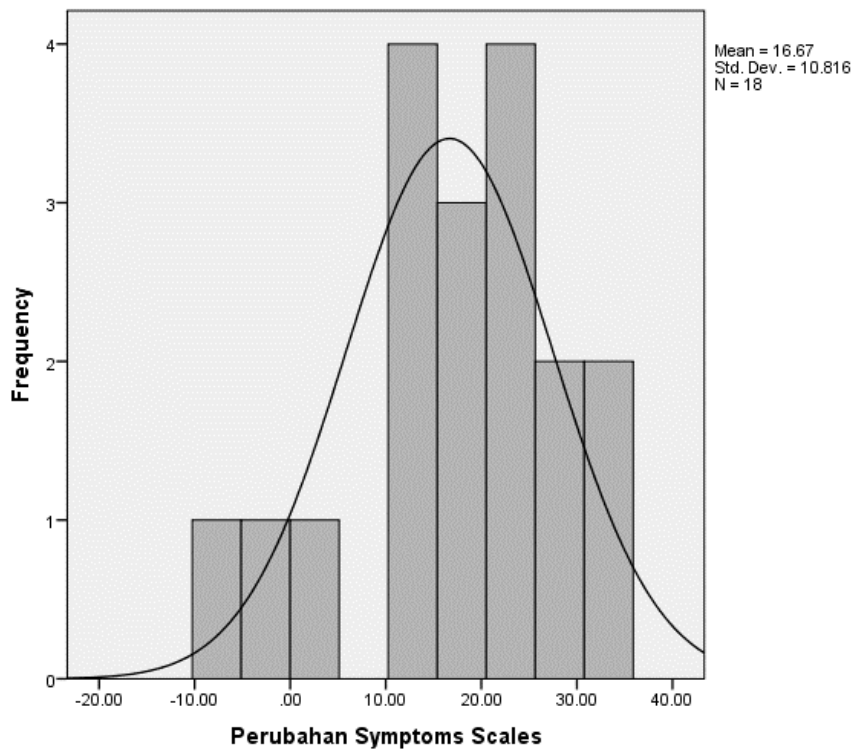
semua kasus metastasis tulang dan dapat membantu mengurangi pemakaian analgesik pada pasien terutama pada pasien yang mengalami toksisitas opioid dan nyeri yang belum teratasi dengan tuntas.¹⁵ Onset pengurangan nyeri dengan radiasi paliatif relatif cepat dengan respon parsial namun signifikan pada 71% pasien metastasis tulang.¹⁶



Gambar 1. Perubahan Global Health Status setelah radiasi paliatif metastasis tulang



Gambar 2. Perubahan *functional scales* setelah radiasi paliatif metastasis tulang.



Gambar 3. Perbaikan *symtoms scales* setelah radiasi paliatif tulang

Gejala juga bisa muncul sesuai dengan perjalanan penyakit metastasis tulang yang berujung pada komplikasi berupa patah tulang, kompresi *nerve root*, kompresi medula spinalis dan hiperkalsemia.¹⁷ Gejala yang muncul tersebut dapat mempengaruhi fungsional pasien metastasis tulang. Pada pasien dengan komplikasi patah tulang akan mengalami nyeri yang lebih berat dan keterbatasan dalam bergerak dan akan meningkatkan ketergantungannya terhadap bantuan keluarga.

Keluhan yang melibatkan trauma pada *nerve root* dapat disebabkan oleh jaringan lunak dari tumor metastasis atau perubahan morfologi tulang vertebra, digambarkan oleh pasien berupa nyeri tajam, rasa tertusuk di sepanjang area dermatom yang terlibat. Keluhan yang melibatkan kompresi medula spinalis bisa menimbulkan gejala berupa nyeri punggung yang berat, inkontinensia, retensi urine, kelemahan ekstremitas, *hyperreflexia*, spastisitas, dan parestesia. Kompresi medula spinalis merupakan kegawatdaruratan onkologi yang harus mendapatkan terapi segera, diagnosis ditegakkan melalui MRI vertebral.¹⁷

Hiperkalsemia dapat terjadi pada kasus metastasis tulang dan cenderung jarang terdiagnosis. Kerusakan lokal pada tulang menyebabkan lepasnya kalsium ke dalam darah dan *parathyroid related protein* atau yang dikenal dengan *humoral hypercalcemia of malignancy* menjadi penyebab hiperkalsemia. Hiperkalsemia menimbulkan efek pada banyak organ,

keluhan gastrointestinal berupa mual, menurunnya nafsu makan, konstipasi. Gejala syaraf pusat dapat berupa depresi dan psikosis serta gejala umum berupa kelemahan dan aritmia yang dapat menyebabkan kematian.^{18,19}

Pasien pada penelitian ini mendapatkan dosis radioterapi 8 Gy, 20 Gy dalam 5 fraksi dan 30 Gy dalam 10 fraksi. Pemberian dosis dengan berbagai skema dari fraksi tunggal 8Gy, 20 Gy dalam 5 fraksi dan 30 Gy dalam 10 fraksi telah dibuktikan dalam berbagai uji klinis mampu memberikan respon paliatif nyeri yang sama, namun radioterapi dengan fraksinasi yang lebih panjang memiliki angka kekambuhan yang lebih rendah.^{20,21}

Pada penelitian diperoleh adanya peningkatan yang bermakna dalam aspek *Global Health Scale*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Lam, dkk pada 350 pasien metastasis tulang. Penelitian tersebut memperoleh adanya hubungan yang bermakna antara *Karnofsky Performance Status* dengan *Global Health Scores* ($p=0,0015$) pada pasien yang menjalani radioterapi. Hasil serupa juga diperoleh oleh Yuncen dkk, peningkatan *Global Health Status* setelah radioterapi ($p<0,001$). Peningkatan kualitas hidup global tentunya dipengaruhi oleh perasaan subjektif pasien terhadap kehidupannya secara keseluruhan. Nyeri yang berkurang dan gejala emosional yang membaik tentu akan membuat persepsi pasien terhadap kehidupannya lebih baik.²²

Selain peningkatan *Global Health Status*, penelitian ini juga memperoleh peningkatan yang bermakna dari *Fuctional Scales*. *Fuctional Scales* meliputi fungsi fisik, peran, emosi, kognitif dan sosial. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Zeng dkk bahwa adanya perbaikan fungsi fisik dan peran pada pasien yang telah menjalani 1 bulan radioterapi. Sedangkan McDonald dkk memperoleh perbaikan gejala emosi pada pasien yang menjalani radioterapi.¹⁶

Saat seseorang didiagnosis dengan kanker, individu tersebut dapat mengalami fase berduka atau fase *Kubler Rose*. Pada awalnya pasien akan menolak diagnosis tersebut, kemudian akan tawar menawar dengan penyakitnya. Sebelum mencapai tahap penerimaan, pasien juga mengalami fase marah dan sedih. Perjalanan emosional ini tentu mempengaruhi kualitas kehidupan pasien. Radioterapi sebagai salah satu terapi juga menjadi penerimaan dari pasien terhadap penyakitnya. Dengan adanya perubahan dari nyeri dan peran sehari-hari, hal ini juga mempengaruhi fungsi emosi pasien. Radioterapi merupakan salah satu terapi kanker yang merupakan harapan bagi pasien kanker. Adanya harapan membuat pasien dapat berfungsi lebih baik dan mengembangkan *copping mechanism* lebih baik.²³

Pada penelitian ini diperoleh adanya penurunan *symptom scale*. *Symptom scale* meliputi rasa mual, muntah, nyeri, *dyspnoea*, insomnia, penurunan nafsu makan, konstipasi, diare dan kesulitan

keuangan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *Symptoms Scale*, yang memperoleh adanya penurunan nyeri ($p < 0,0001$), perbaikan gejala insomnia ($p < 0,0001$) dan perbaikan gejala konstipasi ($p = 0,004$) pada pasien yang menjadi radioterapi setelah 1 bulan.

Insomnia adalah gangguan tidur yang banyak dilaporkan oleh pasien kanker. Penyebab insomnia pada pasien kanker adalah multifaktorial. Insomnia dapat diakibatkan oleh nyeri, depresi, cemas, buruknya *sleep hygiene*, kurangnya dukungan keluarga dan efek samping obat. Beberapa penelitian memperoleh adanya hubungan 2 arah antara *insonmia* dan nyeri. Radioterapi dapat menurunkan nyeri sehingga hal tersebut dapat mengurangi insomnia pada pasien. Insomnia tidak hanya diatasi dengan radioterapi namun juga dengan terapi perilaku, terapi relaksasi, perbaikan *sleep hygiene* dan pemberian *benzodiazepin* (*diazepam*, *lorazepam*). Perbaikan gejala emosional juga bisa memperbaiki gejala insomnia pada pasien.⁸

SIMPULAN

Radioterapi paliatif metastasis tulang dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dan menurunkan gejala secara signifikan, serta memperbaiki fungsi pada sebagian sampel.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penelitian ini dibiayai oleh pendanaan hibah kompetisi Penelitian Dosen Pemula Kemenristekdikti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. P.953.
2. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. P.630.
3. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, Blaes AH, Cetin K, Chia VM, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol.* 2012;4:87–93. doi: [10.2147/CLEP.S28339](https://doi.org/10.2147/CLEP.S28339).
4. Cai B, Nickman NA, Gaffney DK. The role of palliative external beam radiation therapy in boney metastases pain management. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2013; 27(1):28–34. doi: [10.3109/15360288.2012.757267](https://doi.org/10.3109/15360288.2012.757267).
5. Fairchild A, Lutz S. Palliative radiotherapy for bone metastases. In: Lu JJ, Brady LW, editors. *Decision Making in Radiation Oncology Volume 1*. New Delhi: CBS Publisher; 2009. P.25–36.
6. Jasmin C, Coleman RE, Coia LR, Capanna R, Saillant G. *Textbook of Bone Metastases*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2006. Doi: [10.1002/0470011610](https://doi.org/10.1002/0470011610).
7. Carrafiello G, Laganà D, Pellegrino C, Mangini M, Fontana F, Piacentino F, et al. Ablation of painful metastatic bone tumors: A systematic review. *Int J Surg.* 2008; 6(Suppl 1):S47-52. doi: [10.1016/j.ijisu.2008.12.035](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2008.12.035).
8. Cheatle MD, Foster S, Pinkett A, Lesneski M, Qu D, Dhingra L. Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34(2):379–93. doi: [10.1016/j.anclin.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.anclin.2016.01.007).
9. Tharmalingam S, Chow E, Harris K, Hird A, Sinclair E. Quality of life measurement in bone metastases: A literature review. *J Pain Res.* 2008; 1:49–58.
10. Ding Y, Hu Y, Hallberg IR. Psychometric properties of the Chinese version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix (FACT-Cx) measuring health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2012; 10(124):1–11. doi: [10.1186/1477-7525-10-124](https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-124).
11. Velenik V, Secerov-Ermenc A, But-Hadzic J, Zadnik V, Vesna Zadnik A. Health-related quality of life assessed by the EORTC QLQ-C30 questionnaire in the general Slovenian population. *Radiol Oncol.* 2017; 51(3):342–50. doi: [10.1515/raon-2017-0021](https://doi.org/10.1515/raon-2017-0021).
12. Wong E, Chow E, Zhang L, Bedard G, Lam K, Fairchild A, et al. Factors influencing health related quality of life in cancer patients with bone metastases. *J Palliat Med.* 2013; 16(8):915–21. doi: [10.1089/jpm.2012.0623](https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0623).
13. Bedard G, Zeng L, Poon M, Lam H, Lauzon N, Chow E. Comparison of the EORTC QLQ-BM22 and the BOMET-QOL quality of life questionnaires in patients with bone metastases. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014; 10(2):118–23. doi: [10.1111/ajco.12064](https://doi.org/10.1111/ajco.12064).
14. Sureda A, Isla D, Cózar JM, Ruiz M, Domine M, Margelí M, et al. Final development and validation of the BOMET-QoL questionnaire for assessing quality of life in patients with malignant bone disease due to neoplasia. *J Med Econ.* 2007; 10(1):27–39. doi: [10.3111/200710027039](https://doi.org/10.3111/200710027039).

15. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. *Clin Oncol.* 2012; 24(2):112–24. doi: [10.1016/j.clon.2011.11.004](https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.004)
16. Zeng L, Chow E, Bedard G, Zhang L, Fairchild A, Vassiliou V, et al. Quality of Life After Palliative Radiation Therapy for Patients With Painful Bone Metastases : Results of an International Study Validating the EORTC QLQ-BM22. *Radiat Oncol Biol.* 2012; 84(3):e337–42. doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.05.028](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.028).
17. Wilkinson AN, Viola R, Brundage MD. Managing skeletal related events resulting from bone metastases. *BMJ.* 2008; 337:a2041. doi: [10.1136/bmj.a2041](https://doi.org/10.1136/bmj.a2041).
18. DeMauro S, Wysolmerski J. Hypercalcemia in breast cancer: An echo of bone mobilization during lactation?. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005; 10(2):157–67. doi: [10.1007/s10911-005-5398-9](https://doi.org/10.1007/s10911-005-5398-9).
19. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ.* 2015; 350:h2723. doi: [10.1136/bmj.h2723](https://doi.org/10.1136/bmj.h2723).
20. Nakamura N, Shikama N, Wada H, Harada H, Nozaki M, Nagakura H, et al. Patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: A survey in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 83(1):e117–20. doi: [10.1016/j.ijrobp.2011.11.075](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.11.075).
21. Johnstone C, Lutz ST. External beam radiotherapy and bone metastases. *Ann Palliat Med.* 2014; 3(2):114–22. doi: [10.3978/j.issn.2224-5820.2014.04.06](https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2014.04.06).
22. McDonald R, Chow E, Rowbottom L, Bedard G, Lam H, Wong E, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol.* 2014; 4(1):24–31. doi: [10.1016/j.jbo.2014.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.11.001).
23. Yucel B, Akkaş EA, Okur Y, Eren AA, Eren MF, Karapınar H, et al. The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study. *Support Care Cancer.* 2014; 22(9):2479–87. doi: [10.1007/s00520-014-2235-y](https://doi.org/10.1007/s00520-014-2235-y).