

Tinjauan Pustaka

Diagnosis dan Tata Laksana Metastasis TulangRahmat Cahyanur,^{1*} Thariqah Salamah²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ²Departemen Radiologi,
Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional dr. Cipto Mangunkusumo-
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

*Penulis korespondensi: rahmat.cahyanur01@ui.ac.id

Diterima 24 Agustus 2022; Disetujui 7 Juli 2023

<https://doi.org/10.23886/ejki.11.214.181>**Abstrak**

Tulang merupakan salah satu organ yang sering menjadi lokasi metastasis kanker, misalnya kanker payudara, prostat, dan paru. Metastasis tulang berpotensi memicu peningkatan mortalitas dan morbiditas, serta penurunan kualitas hidup. Gejala dan tanda klinis metastasis tulang mencakup nyeri, fraktur patologis, hiperkalsemia, serta kompresi medula spinalis. Oleh karena itu, deteksi dini dan tata laksana metastasis tulang yang tepat diperlukan untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. Pertimbangan dalam memilih modalitas pemeriksaan radiologi, sebagai langkah utama dalam diagnosis, harus dilakukan secara rasional berdasarkan lokasi lesi metastasis tulang. Selain itu, pemeriksaan alkalik fosfatase dan biopsi juga dapat menjadi pilihan pemeriksaan penunjang. Tata laksana metastasis tulang mencakup terapi suportif, seperti kontrol nyeri, pemberian bifosfonat, pemberian denosumab atau terapi sistemik, penggunaan radiofarmaka, dan kontrol lokal, yaitu radiasi eksterna atau pembedahan.

Kata kunci: Metastasis tulang, diagnosis, tata laksana, bifosfonat, radiasi, pembedahan.

Diagnosis and Management of Bone Metastasis**Abstract**

Bone is one of the most common sites for malignant metastatic lesions, such as breast cancer, prostate cancer, and lung cancer. Bone metastasis potentially leads to increased mortality and morbidity, and diminished quality of life. The clinical manifestations of bone metastasis include pain, pathological fracture, hypercalcemia, and spinal cord compression. Therefore, early detection and proper management of bone metastasis are essential to prevent further complications. Consideration in selecting the imaging modality, as one of the most fundamental examinations in the diagnosis, should be performed and selected rationally based on the site of the metastasis. In addition, an alkaline phosphatase test and biopsy could be supporting examination options. The management of bone metastasis consists of supportive therapy, such as pain control, bisphosphonate therapy, denosumab or systemic therapy, radionuclide therapy, and local control, including external radiation or surgery.

Keywords: Bone metastasis, diagnosis, management, bisphosphonate, radiation, surgery.

Pendahuluan

Salah satu organ yang menjadi lokasi penyebaran sel kanker adalah tulang dan komplikasi akibat metastasis tulang disebut *skeletal related events* (SRE). Peningkatan angka morbiditas, mortalitas, serta penurunan kualitas hidup berhubungan dengan kejadian SRE. Jenis kanker yang sering bermetastasis ke tulang mencakup kanker payudara, prostat, ginjal, paru, serta melanoma.^{1,2}

Pada setiap jenis keganasan, manifestasi klinis akibat metastasis tulang dapat bervariasi. Tipe lesi metastasis tulang terdiri atas tiga kategori, yaitu metastasis tulang osteoblastik, metastasis tulang osteolitik, dan metastasis tulang campuran. Variasi itu mengindikasikan bahwa mekanisme dasar yang memicu metastasis tulang berbeda-beda.^{3,4}

Manifestasi klinis yang paling sering pada metastasis tulang adalah nyeri. Opioid tidak selalu dapat menurunkan intensitas nyeri pada pasien sedangkan nyeri tersebut sering mengganggu tidur, hendaya saat berjalan, dan gangguan suasana perasaan. Dengan demikian, nyeri pada pasien dengan metastasis tulang berpotensi menurunkan kualitas hidup pasien. Metastasis tulang juga dikaitkan dengan penurunan angka kesintasan hidup.^{5,6} Pada makalah ini, dibahas aspek patofisiologi, gejala dan tanda klinis, pendekatan, diagnosis, serta tata laksana metastasis tulang pada pasien dengan neoplasma padat.

Patofisiologi

Pada dasarnya, proses metastasis dipicu oleh pelepasan sel kanker dari situs neoplasma primer yang menyebar melalui pembuluh darah atau pembuluh limfe kemudian membentuk neoplasma di jaringan baru. Terdapat dua faktor utama yang mendorong terjadinya metastasis tulang, yaitu sifat intrinsik sel kanker yang lebih memiliki tendensi untuk tumbuh di tulang dan lingkungan tulang yang

mendukung pertumbuhan neoplasma. Jika ditinjau berdasarkan perubahan di tulang (*remodelling*), metastasis dapat dibagi menjadi tiga jenis yang meliputi tipe osteolitik, tipe osteoblastik, dan tipe campuran keduanya. Tipe osteolitik lebih umum terjadi pada kanker payudara, kanker paru, myeloma, dan kanker ginjal. Proses pada metastasis tulang tipe osteolitik adalah peningkatan resorpsi tulang oleh osteoklas didukung oleh produksi sitokin pro-osteoklastogenik, yaitu TNF- α , PTHrP, IL-1, dan IL-6. Pelepasan berbagai faktor pertumbuhan dalam mineral tulang juga terjadi setelah resorpsi tulang, misalnya TGF- β , PDGF, serta *insulin-like growth factor*. Pada tipe osteoblastik, ditemukan diferensiasi sel progenitor mesenkim menjadi osteoblast yang dipicu oleh faktor pertumbuhan yaitu TGF- β , FGF, BMP, serta Wnt. Selain itu, inhibisi terhadap resorpsi tulang juga didukung oleh faktor PSA dan ET-1.⁷

Gejala dan Tanda Klinis

Nyeri

Nyeri terjadi karena perubahan kecepatan *turnover* tulang, peregangan periosteum dan endosteum, mikrofraktur, aktivasi serta sensitisasi nosiseptor, dan gangguan saraf. Nyeri terjadi pada 60-84% pasien metastasis tulang dalam bentuk renjatan atau terus-menerus.^{8,9}

Fraktur Patologis

Fraktur patologis adalah etiologi nyeri hebat yang dapat menurunkan kesintasan yang signifikan dan perburukan kualitas hidup. Insidens fraktur patologis adalah 9-29% pada metastasis tulang. Risiko fraktur meningkat jika tipe lesi osteolitik, lesi >25 mm, keterlibatan lempeng kortikal >30 mm, keterlibatan diameter tulang $\geq 50\%$, dan intensitas nyeri meningkat. Risiko tersebut dapat dinilai dengan skor Mirels (Tabel 1 dan Tabel 2).⁹

Tabel 1. Skor Mirels untuk Stratifikasi Risiko Fraktur Patologis pada Metastasis Tulang⁹

Parameter	Skor		
	1	2	3
Lokasi	Ekstremitas atas	Ekstremitas bawah	Intertrokanter
Tipe Metastasis* (radiografis)	Blastik	Campuran	Litik
Ukuran(fraksi ketebalan korteks)	< 1/3	1/3 – 2/3	< 2/3
Nyeri	Ringan	Sedang	Fungsional (nyeri diperberat gerakan)

Tabel 2. Interpretasi Skor Mirels⁹

Skor Total	Risiko Fraktur	Rekomendasi
≤ 7	< 5%	Observasi dan radioterapi
8	15%	Terapi sesuai pertimbangan klinis
≥ 9	33-100%	Fiksasi profilaktik

Hiperkalsemia

Mekanisme utama terjadinya hiperkalsemia adalah pelepasan sitokin akibat metastasis osteolitik local dan proses resorpsi meningkatkan kadar ion kalsium darah. Komplikasi tersebut sering ditemukan pada tipe osteolitik. Gejala yang timbul mencakup nyeri perut, anoreksia mual, muntah, hingga penurunan kesadaran.¹⁰

Kompresi Medula Spinalis

Efek penekanan tumor terhadap vertebra menimbulkan gejala dan tanda klinis, seperti nyeri, gangguan motorik, sensorik, dan gangguan keseimbangan. Selain itu, dapat timbul disfungsi saluran gastrointestinal serta buli. Insidensi kompresi medula spinalis adalah 15-20% dari kasus metastasis tulang.¹¹

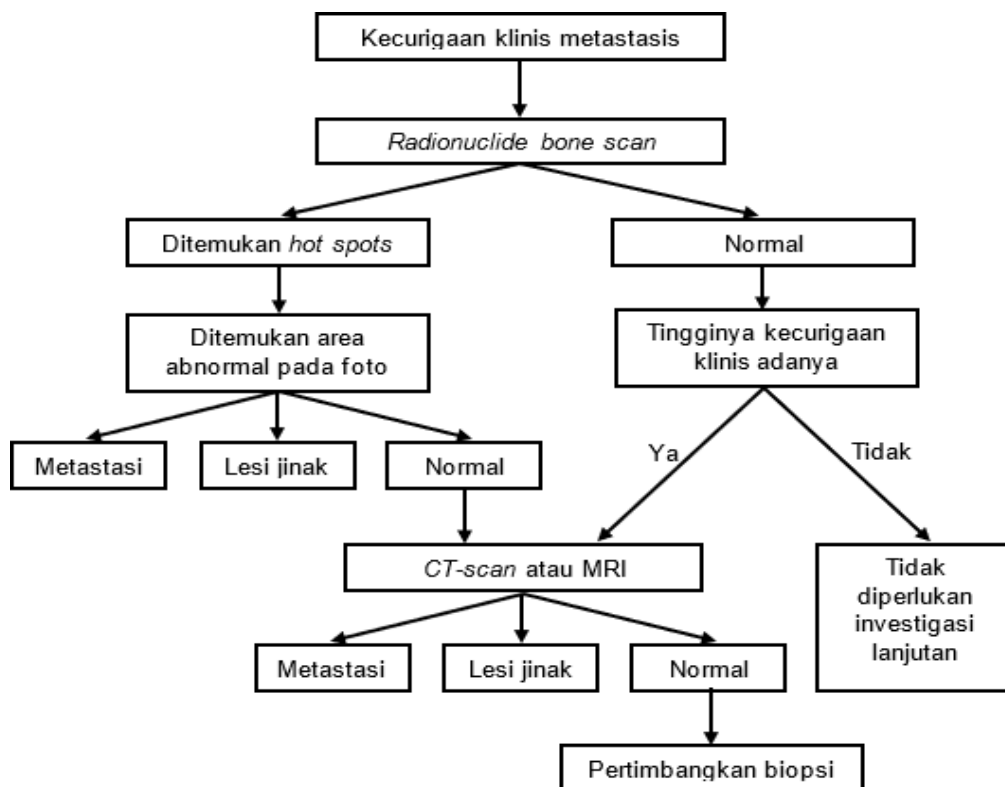
Pendekatan Diagnosis

Metastasis dapat dideteksi sejak awal penegakan diagnosis atau setelah jangka waktu tertentu sejak diagnosis kanker ditegakkan. Langkah awal pendekatan diagnosis adalah penilaian manifestasi klinis metastasis tulang. Pemeriksaan radiologi harus segera dilakukan pada pasien yang mengeluh nyeri lokal di area tulang. Pemeriksaan radiologi sangat penting dalam mengevaluasi lesi metastasis tulang. Jika ditinjau dari efektivitas dalam deteksi lesi metastasis, modalitas radiologi yang paling baik meliputi *magnetic resonance imaging* (MRI), *bone scan*, *positron emission tomography with computed tomography* (PET-CT), *positron emission tomography* (PET), *computed tomography-scan* (CT-scan), serta foto polos.¹²⁻¹⁴

Pemeriksaan foto polos adalah modalitas awal, terutama bila diduga fraktur patologis. Foto polos mampu mendeteksi lesi osteolitik dengan ukuran minimal 1 cm yang mengalami kehilangan mineral tulang 25-50%. Pemeriksaan tersebut tersedia luas, terjangkau, dan non-invasif; namun, sensitivitasnya kurang baik pada kasus asimtomatik.^{12,15} *Bone scan* memiliki sensitivitas cukup tinggi dalam mendeteksi tipe lesi tulang, tetapi spesifisitasnya rendah. Pada satu waktu pemeriksaan, *bone scan* dapat mendeteksi kelainan di seluruh tulang dengan prinsip mengukur intensitas aktivitas zat radioaktif, seperti Technetium-99 (^{99m}Tc). *Bone scan* dilakukan untuk skrining metastasis tulang pada pasien yang neoplasma primernya telah didiagnosis terlebih dahulu.¹⁵⁻¹⁷

PET belum menjadi pemeriksaan rutin karena tidak tersedia luas dan biayanya mahal. Pada skrining metastasis tulang, sensitivitas PET 90% dan spesifisitas 97%.^{18,19} Sedangkan, *bone scan* memiliki sensitivitas 86% dan spesifisitas 81%. Oleh karena itu, *bone scan* masih dapat menjadi pilihan dalam skrining metastasis tulang.²⁰

Setelah dilakukan *bone scan*, untuk mengonfirmasi lebih rinci dapat dilakukan CT-scan atau MRI karena sensitivitas dan spesifisitasnya tinggi. Selain itu, kedua pemeriksaan tersebut dilakukan jika pasien mengeluh nyeri lokal di tulang. Keunggulan utama CT-scan adalah dapat menilai luas kerusakan tulang dan integritas korteks dengan lebih baik. Jika lesi metastasis berukuran kecil, MRI merupakan pemeriksaan paling unggul. *Diffusion-weighted imaging* (DWI) tersedia untuk pemindaian seluruh tubuh dengan menjadi salah satu sekuens utama MRI *Whole Body* (WB-MRI). Teknik tersebut mempunyai keunggulan seperti menghindari radiasi ion, tidak memerlukan radiofarmaka, dan biaya lebih rendah.²¹ Penggunaan DWI *Whole Body* untuk deteksi metastasis tulang dan tumor primer dari kanker prostat dan payudara menunjukkan sensitivitas tinggi yaitu 82%-96%.²² *Whole body magnetic resonance imaging* (WB-MRI) Pendekatan diagnostik metastasis tulang diuraikan di algoritma berikut (Gambar 1).²³



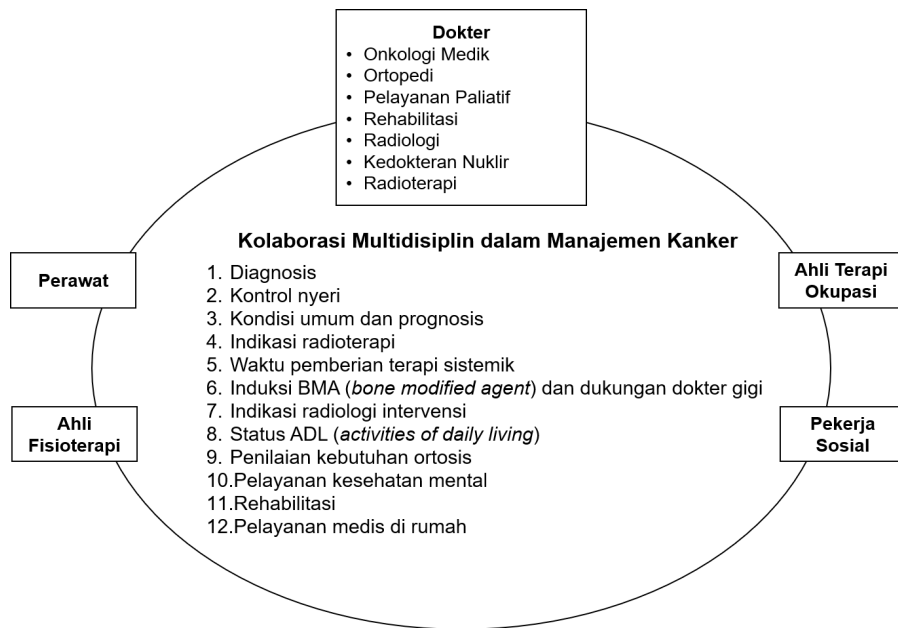
Gambar 1. Algoritma Diagnosis Metastasis Tulang²³

Pemeriksaan MRI seluruh tubuh lebih baik dalam mendeteksi lesi destruktif tulang aksial terutama tulang belakang. Namun, MRI kurang sensitif dan kurang spesifik jika dibandingkan PET/CT-scan. MRI seluruh tubuh tidak rutin dilakukan karena memerlukan waktu lama.¹⁴ Pemeriksaan laboratorium darah juga berperan dalam skrining metastasis tulang. Kadar alkalin fosfatase meningkat pada metastasis tulang. Alkalin fosfatase adalah enzim yang berperan pada proses defosforilasi nukleotida, alkaloid, dan protein. Namun, peningkatan alkalin fosfatase tidak hanya mengindikasikan proses patologis di tulang, tetapi juga di hati, ginjal, dan empedu.²⁴ Jika terdapat kecurigaan metastasis tulang, biopsi tidak rutin dikerjakan pada tumor primer yang telah didiagnosis. Biopsi diperlukan pada pemeriksaan lanjutan kasus lesi tunggal di tulang, terutama jika terdapat dugaan etiologi berbeda dari diagnosis primer.²⁵

Tata Laksana

Tujuan tata laksana metastasis tulang adalah kontrol nyeri dan gejala semaksimal mungkin, mempertahankan dan memulihkan fungsi, meminimalkan risiko SRE, stabilisasi tulang, serta meningkatkan kontrol lokal tumor. Tata laksana metastasis tulang meliputi manajemen nyeri, penghambat osteoklas, terapi sistemik, radiasi eksterna, terapi stereotaktik, radiofarmaka, pembedahan, serta ablasi termal. Pemilihan modalitas memerlukan pertimbangan terkait keluhan, dampak penurunan kualitas hidup, status performa, perkiraan harapan hidup, target pengobatan, serta pilihan pasien.²⁶

Manajemen metastasis tulang membutuhkan kolaborasi multidisiplin (Gambar 2) yang melibatkan berbagai profesi meliputi dokter, dokter spesialis atau subspecialis, perawat, ahli fisioterapi, ahli okupasi dan pekerja sosial.²⁷



Gambar 2. Kolaborasi Multidisiplin dalam Manajemen Metastasis Tulang pada Kanker²⁷

Kontrol Nyeri

Nyeri yang dialami oleh pasien dapat diredakan dengan medikamentosa menggunakan panduan tata laksana nyeri dari WHO. Pada nyeri derajat ringan dan sedang dapat digunakan OAINS. Bila nyeri tidak membaik maka dikombinasi dengan opioid. Pemakaian obat kombinasi asetaminofen dan opioid harus berhati-hati dengan mempertimbangkan fungsi hati. Pada nyeri derajat sedang dan berat opioid merupakan pilihan utama untuk nyeri. Pada kondisi tertentu pemakaian glukokortikoid akan membantu pasien dengan nyeri somatik yang tidak terkontrol walaupun sudah memperoleh opioid dan OAINS. Nyeri dengan sensasi rasa terbakar dapat diberi tambahan gabapentin atau antidepresan. Pada nyeri yang refrakter dengan medikamentosa, dipertimbangkan konsultasi dengan spesialis anestesi.²⁶

Bedah

Pembedahan dapat meredakan gejala akibat metastasis tulang, terutama pada pasien yang memiliki risiko tinggi fraktur dan nyeri tulang yang mengganggu aktivitas. Tindakan pada kasus metastasis memerlukan pertimbangan menyeluruh dari dokter dan pasien. Tindakan pembedahan diindikasikan pada metastasis tulang dengan kondisi berikut:

- Meredakan nyeri yang menetap pada metastasis tulang yang telah mendapat terapi farmakologi dan radiasi.

- Stabilisasi lesi metastasis yang memiliki risiko fraktur patologis
- Stabilisasi fraktur patologis yang telah terjadi untuk meredakan nyeri dan memperbaiki fungsi.
- Dekompresi kanalis spinalis dan stabilisasi vertebra dengan lesi metastasis menekan medula spinalis atau berisiko tinggi menekan saraf dan defisit neurologis.²⁸

Radiofarmaka

Radiofarmaka diberikan pada kasus metastasis tulang dengan nyeri berat misalnya menggunakan Phosphorus-32 dan Strontium-89. Radiofarmaka tersebut akan berkumpul di lokasi metastasis yang aktif dengan konsentrasi 2-25 kali lebih besar dibandingkan tulang normal. Selain itu terdapat radiofarmaka yang lebih baru dan bermanfaat yaitu Samarium-153, Rhenium-186, dan Rhenium-188. Samarium-153 paling banyak digunakan untuk meredakan nyeri.²⁹

Hal yang perlu diperhatikan pada pemberian radiofarmaka adalah seleksi pasien serta kontraindikasi. Radiofarmaka paling sering digunakan pada pasien dengan metastasis tulang ekstensif yang tidak memungkinkan radiasi eksterna. Kontraindikasi pemberian adalah sitopenia sejak awal, yang diperburuk oleh efek

mielotoksisitas radiofarmaka. Kondisi pasien dengan koagulasi intravaskular diseminata, kehamilan, menyusui, penurunan fungsi ginjal (eGFR <30 ml/menit) merupakan kontraindikasi terapi radiofarmaka.²⁹

Radiasi Eksterna

Radioterapi eksterna dapat meredakan nyeri akibat metastasis tulang. Radiasi eksterna menurunkan derajat nyeri pada 60-80% pasien dan bebas nyeri pada 25-30% pasien. Penurunan derajat nyeri terjadi dalam beberapa hari setelah radiasi dimulai. Efek maksimal radiasi terjadi dalam beberapa minggu. Durasi dampak radiasi dalam meredakan nyeri dapat mencapai 29-30 minggu.³⁰

Bifosfonat dan Denosumab

Bifosfonat telah digunakan pada kasus metastasis tulang akibat tumor padat. Obat ini

memiliki ikatan kuat terhadap mineral tulang karena berikatan dengan kristal hidroksiapatit. Ikatan tersebut mencegah pemecahan mineral tulang. Bisfosfonat juga menyebabkan apoptosis osteoklas dengan mengganggu metabolisme ATP mitokondria (bisfosfonat yang tidak mengandung nitrogen), serta gangguan jalur HMG-CoA (bisfosfonat yang mengandung nitrogen). Pemakaian bisfosfonat menurunkan angka kejadian *skeletal related event* (fraktur patologis, kompresi medula spinalis, nyeri, dan pembedahan), penurunan intensitas nyeri, serta kebutuhan radioterapi.³¹

Obat lain yang digunakan pada metastasis tulang adalah denosumab, yaitu antibodi monoklonal terhadap RANKL. Antibodi yang berikatan dengan RANKL akan menghambat ikatan dengan RANK dan menyebabkan pembentukan, fungsi, serta kesintasan osteoklas.³¹ Tabel 3 menjelaskan jenis medikamentosa untuk terapi metastasis tulang.²³

Tabel 3. Terapi Medikamentosa pada Kasus Metastasis Tulang²³

Obat	Indikasi	Dosis
Denosumab	Semua tumor padat	120 mg (subkutan) setiap 4 minggu
Zoledronate	Semua tumor padat dan mieloma multipel	4 mg (intravena) setiap 3-4 minggu
Pamidronate	Kanker payudara dan mieloma multipel	90 mg (intravena) setiap 3-4 minggu
Clodronate	Lesi osteolitik	1600 mg (oral) per hari
Ibandronate	Kanker payudara	50 mg (oral) per hari 6 mg (intravena) per bulan

Terapi Anti Kanker Sistemik

Kemoterapi, terapi target, serta terapi hormon berperan dalam mengecilkan ukuran tumor yang besar, serta mengubah jaras nyeri akibat tumor. Akan tetapi keberhasilan terapi antikanker sistemik dipengaruhi oleh jenis tumor primer, penyebaran kanker, dan toksisitas terkait pengobatan.²⁶

Pada tumor prostat yang resisten terhadap terapi anti-androgen, metastasis tulang dapat memberikan respons baik sedangkan kanker payudara yang memiliki ekspresi reseptor hormon dapat menurunkan intensitas nyeri dengan pemberian antihormon. Pada kanker dengan penyebaran luas, disertai keterlibatan organ viseral, terapi hormon saja tidak memberikan kontrol nyeri yang baik. Penggunaan sitostatika seperti golongan platinum, takson, dan alkaloid vinca dapat menimbulkan nyeri akibat neuropati.²⁶

Kesimpulan

Metastasis tulang memerlukan pendekatan diagnosis yang cermat dengan memilih berbagai

teknik pemeriksaan radiologi yang sesuai dengan lokasi lesi metastasis. Tata laksana metastasis tulang meliputi terapi suportif seperti kontrol nyeri, pemberian bifosfonat, pemanfaatan radiofarmaka, denosumab atau terapi antikanker sistemik, serta kontrol lokal, baik dengan radiasi eksterna maupun pembedahan.

Daftar Pustaka

- Jacobson D, Cadieux B, Higano CS, Henry DH, Bachmann BA, Rehn M, et al. Risk factors associated with skeletal-related events following discontinuation of denosumab treatment among patients with bone metastases from solid tumors: A real-world machine learning approach. *J Bone Oncol.* 2022;34:100423. doi: 10.1016/j.jbo.2022.100423
- Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Rev.* 2017;11:321. doi: 10.4081/oncol.2017.321
- Wang M, Xia F, Wei Y, Wei X. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Res.* 2020;8:30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1

4. Wang H, Zhang W, Bado I, Zhang XHF. Bone tropism in cancer metastases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10:1–17. doi: 10.1101/cshperspect.a036848
5. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer*. 2017;71:80–94. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.021
6. Shinoda Y, Sawada R, Yoshikawa F, Oki T, Hirai T, Kobayashi H, et al. Factors related to the quality of life in patients with bone metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2019;36:441–8. doi: 10.1007/s10585-019-09983-0
7. Wu MY, Li CJ, Yiang GT, Cheng YL, Tsai APY, Hou YT, et al. Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46:1423–38. doi: 10.1159/000489184
8. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12:6243s–9s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
9. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:2825–7. doi: 10.1007/s11999-010-1326-4
10. Asonitis N, Angelousi A, Zafeiris C, Lambrou GI, Dontas I, Kassi E. Diagnosis, pathophysiology and management of hypercalcemia in malignancy: a review of the literature. *Horm Metab Res*. 2019;51:770–8. doi: 10.1055/a-1049-0647
11. Robson P. Metastatic spinal cord compression: a rare but important complication of cancer. *Clin Med*. 2014;14:542–5. doi: 10.7861/clinmedicine.14-5-542
12. Polyviou P, Michaelides D, Vomvas D, Kountourakis P, Vassiliou V, Andreopoulos D. Radiological evaluations: radiography, CT, MRI. Dalam: Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D, editor. *Bone metastases: a translational and clinical approach*. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 53–70.
13. Glaudemans A, Signore A. Nuclear medicine imaging modalities: bone scintigraphy, PET-CT, SPECT-CT. Dalam: Vassiliou V, Kardamakis D, editor. *Bone metastases: a translational and clinical approach*. Edisi ke-2. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 71–94.
14. Yu M, Hoffe S. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults [Internet]. UpToDate. 2022 [dikutip 1 Agustus 2022]. Tersedia pada: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-bone-metastasis-in-adults>
15. Łukaszewski B, Nazar J, Goch M, Łukaszewska M, Stępiński A, Jurczyk MU. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol (Poznan, Poland)*. 2017;21:98–103. doi: 10.5114/wo.2017.68617
16. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, et al. Management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. *Anticancer Res*. 2016;36:2631–7.
17. Roberts CC, Daffner RH, Weissman BN, Bancroft L, Bennett DL, Blebea JS, et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease. *J Am Coll Radiol*. 2010;7:400–9. doi: 10.1016/j.jacr.2010.02.015
18. Kapoor A, Kalwar A, Kumar N, Maharia S, Nirban R, Kumar H. Detection of bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma by bone scintigraphy: a retrospective study in perspective of limited resource settings. *Clin Cancer Investig J*. 2015;4:17–21. doi:10.4103/2278-0513.149027
19. Coleman R, Brown J, Holen I. Bone metastases. Dalam: Niederhuber J, Armitage J, Kastan M, Doroshow J, Tepper J, editor. *Abeloff's: clinical oncology*. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier; 2020. hal. 809–30.
20. Heindel W, Gubitza R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:741–7. doi: 10.3238/arztebl.2014.0741
21. Goda HH, AbdAllah AEH, Ahmed EA, Megally HI, Khalaf MI, Taha AM, et al. Whole body diffusion-weighted MRI in detection of metastasis and lymphoma: a prospective longitudinal clinical study. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2020;51:141.
22. Lee K, Park HY, Kim KW, Lee AJ, Yoon MA, Chae EJ, et al. Advances in whole body MRI for musculoskeletal imaging: diffusion-weighted imaging. *J Clin Orthop trauma*. 2019;10:680–6. doi: 10.1016/j.jcot.2019.05.018
23. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. England; 2020. hal. 1650–63. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
24. Jin Y, Yuan MQ, Chen JQ, Zhang YP. Serum alkaline phosphatase predicts survival outcomes in patients with skeletal metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70:264–72. doi: 10.6061/clinics/2015(04)08
25. Zhang L, Wang Y, Gu Y, Hou Y, Chen Z. The need for bone biopsies in the diagnosis of new bone lesions in patients with a known primary malignancy: a comparative review of 117 biopsy cases. *J Bone Oncol*. 2019;14:100213. doi: 10.1016/j.jbo.2018.100213
26. Yu M, Hoffe S. Overview of therapeutic approaches for adult patients with bone metastasis from solid tumors [Internet]. UpToDate. 2022 [dikutip 1 Agustus 2022]. Tersedia pada: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-therapeutic-approaches-for-adult-patients-with-bone-metastasis-from-solid-tumors>
27. Kimura T. Multidisciplinary approach for bone metastasis: a review. *Cancers (Basel)*. 2018;10:156. doi: 10.3390/cancers10060156

28. Sernik J, Yee A, Nousiainen M. Pathological and impending fracture. Dalam: Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D, editor. Bone metastases: a translational and clinical approach. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 323–40.
29. Paes F. Radionuclide therapy. Dalam: Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D, editor. Bone metastases: a translational and clinical approach. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 187–215.
30. Johnstone C, Lutz S. External beam radiotherapy and bone metastasis. Dalam: Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D, editor. Bone metastases: a translational and clinical approach. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 75–85.
31. Vassiliou V, Kountourakis P, Kardamakis D. Management of metastatic bone disease in the elderly with biphosphonates and RANKL inhibitors: effectiveness and safety. Dalam: Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D, editor. Bone metastases: a translational and clinical approach. Dordrecht: Springer; 2014. hal. 365–76.