



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Radiotherapy in bone metastasis : the Dutch bone metastasis study

Linden, Y.M. van der

Citation

Linden, Y. M. van der. (2005, May 11). *Radiotherapy in bone metastasis : the Dutch bone metastasis study*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4330>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4330>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

12. Ben Josef E, Shamsa F, Williams AO, Porter AT. Radiotherapeutic management of osseous metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(4):915-921.

13. Hartsell WF, Shah A, Graney M, Kun L. Palliation of bone metastases in the USA: a survey of patterns of practice. *Support Care Cancer* 1998; 6:175 (abstract).

14. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J 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(2):101-109.

15. Crellin A, Marks A, Maher E. Why don't British radiotherapists give single fractions of radiotherapy for bone metastases? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989; 1:63-66.

16. Duncan G, Duncan W, Maher E. Patterns of palliative radiotherapy in Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 23(239):244.

17. Lawton P, Maher E. Treatment strategies for advanced and metastatic cancer in Europe. *Radiother Oncol* 1991; 22:1-6.

18. Maher E, Coia L, Duncan G, Lawton P. Treatment strategies in advanced and metastatic cancer: differences in attitude between the USA, Canada and Europe. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(239):244.

19. Roos DE, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Hoskin PJ, Burmeister BH et al. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4):975-981.

20. Lievens Y, Kesteloot K, Rijnders A, Kutcher G, Van den BW. Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries. *Radiother Oncol* 2000; 56(3):297-303.

21. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(1):1-18.



3

*Eénmalige bestraling van pijnlijke botmetastasen
even effectief als meervoudige bestraling.
Uitkomsten van de Nederlandse Botmetastasen
Studie*

Yvette M. van der Linden, Elsbeth Steenland, Wendy J. Post, Wilbert van den Hout,
Hanneke J.C.J.M. de Haes, Jan Willem H. Leer voor de Nederlandse Botmetastasen
Studie Groep

Inleiding

Een aanzienlijk deel van patiënten met kanker ontwikkelt in de loop van de ziekte één of meerdere pijnlijke metastasen in het skelet (tot 70-85% in autopsie-studies).¹⁻³ Omdat deze patiënten in het algemeen een korte levensverwachting hebben is een eenvoudige (poliklinische), weinig belastende en effectieve behandeling van pijn aangewezen. Radiotherapie heeft een belangrijke plaats in het scala van behandelingen. Andere opties zijn het gebruik van analgetica, palliatieve chemo- of hormonale therapie, radio-actieve isotopen (b.v. Strontium 89), embolisatie van aanvoerende arteriën of chirurgische fixatie. Gedurende het ziekteproces zal de patiënt vaak meerdere van deze behandelingen ondergaan.

Na bestraling treedt binnen dagen tot enkele weken vermindering van pijn op. In geval van een lytische of expansieve botmetastase kan door reossificatie versteviging van de cortex optreden en neemt de kans op een spontane fractuur of myelumcompressie af.

In Nederland worden per jaar ongeveer 3000 patiënten voor pijnlijke botmetastasen bestraald. Dit beslaat ongeveer 10% van het totale aantal bestralingsbehandelingen. Er bestond tot voor kort onduidelijkheid over het optimale bestralingschema; éénmalige of juist meervoudige (gefractioneerde) bestraling. Verschillende gerandomiseerde trials tonen geen voordeel van gefractioneerde boven éénmalige bestraling.⁴⁻¹² De follow-up van deze studies is echter vaak kort, de patiëntengroepen klein of de compliance matig. Andere studies wijzen op een voordeel van gefractioneerde bestraling, vooral voor patiënten met een te verwachten langere overleving.^{13,14} De Nederlandse Botmetastasen Groep startte in maart 1996 een gerandomiseerde equivalentiestudie waarbij 1 fractie van 8Gy werd vergeleken met 6 fracties van 4Gy. Als eindpunten werden gekozen het effect op pijn, analgeticagebruik, bijwerkingen en kwaliteit van leven. Aanvullend verrichtten wij een kostenanalyse. Doel van het onderzoek was te komen tot een nieuwe 'gouden standaard' in de behandeling van pijnlijke botmetastasen.

Patiënten en methode

Van maart 1996 tot september 1998 werden in 17 van de 21 Nederlandse bestralingsinstituten patiënten met pijnlijke botmetastasen geïncludeerd (Groep A; 6 fracties van 4Gy, totale dosis 24Gy, duur behandeling anderhalve week. Groep B; 1 fractie van 8Gy, totale dosis 8Gy, duur behandeling 1 dag). Patiënten die deelname weigerden of niet voldeden aan de inclusiecriteria(*tabel 1*) werden geregistreerd om te beoordelen of er sprake was van selectie.

Samenvatting

Doel: beantwoorden vraag of in de behandeling van pijnlijke botmetastasen éénmalige bestraling (duur behandeling 1 dag) even effectief is als meervoudige bestraling (duur behandeling 1½ week).

Opzet: prospectief gerandomiseerde equivalentietrial.

Patiënten en methode: van maart 1996 - september 1998 werden 1157 patiënten met pijnlijke botmetastasen gerandomiseerd tussen 1 fractie van 8Gy (N= 579) en 6 fracties van 4Gy (N= 578). De primaire tumor was mammacarcinoom in 39%, prostaatcarcinoom in 23%, longcarcinoom in 25% en overig in 13%. Metastasen bevonden zich in wervelkolom (30%), bekken (36%), femur (10%), ribben (8%), humerus (6%) en overig (10%). Door middel van frequente vragenlijsten werden gegevens over pijn, analgeticagebruik, bijwerkingen en kwaliteit van leven verzameld. Respons werd gedefinieerd als een afname van minimaal 2 punten t.o.v. de initiële pijnscore op een schaal van 0 (= geen pijn) tot 10 (= ergst denkbare pijn). Gegevens over medische- en overige kosten per behandeling werden verzameld voor een kostenanalyse.

Resultaten: in totaal bereikte 71% van de patiënten een pijnrespons (35% complete respons). Beide behandelingen verschilden niet significant (p= 0.24). Er was geen verschil in analgeticagebruik, bijwerkingen of algemene kwaliteit van leven tussen beide groepen. In de kostenanalyse van zowel medische- en overige kosten was éénmalige bestraling voordeliger (1.777 Euro).

Conclusie: In de behandeling van pijnlijke botmetastasen blijkt éénmalige bestraling (totale dosis 8Gy) even effectief als meervoudige bestraling (totale dosis 24Gy). Met het oog op de huidige wachtlijst- en capaciteitsproblematiek is dit voor zowel de patiënt als de bestralingsafdeling een voordeel. In Nederland is éénmalige bestraling inmiddels de standaardbehandeling geworden.

TABEL 1 INCLUSIE - EN EXCLUSIECRITERIA	
Inclusie	Exclusie
informed consent pijnlijke botmetastases van een solide tumor pijnscore minimaal 2 op 11 puntenschaal (0= geen pijn, 10= ergst denkbare pijn) metastase in één bestralingsveld te bevatten betreft nog niet eerder bestraald deel van lichaam	geen informed consent pathologische fractuur en/of chirurgisch ingrijpen noodzakelijk myelumcompressie metastase van melanoom of niercelcarcinoom* metastase in cervicale wervelkolom#
* vanwege verwachte verschillende biologische respons # vanwege verwachte kans op radiatie-geïnduceerde myelopathie	

TABEL 2 PATIËNTENKARAKTERISTIEKEN PER BEHANDELGROEP EN GEREГИSTREERDE GROEP			
Karakteristieken	Groep A (6x 4Gy) (n=578)	Groep B (1 x 8Gy) (n=579)	Registratiegroep (n=2913)
geslacht			NS#
man	55% (317)	53% (307)	47% (1359)
vrouw	45% (261)	47% (272)	53% (1554)
leeftijd			NS#
spreiding	32 - 89	33 - 89	21 - 95
gemiddeld	65	65	65
mediaan	66	67	66
Karnofskyscore*			NS#
spreiding	20 -100	20 -100	10 -100
mediaan	70	70	70
primaire tumor			NS#
mamma	38%	40%	42%
prostaata	24%	22%	20%
long	25%	25%	19%
overige	13%	13%	19%
lokalisatie botmetastase			NS#
thoracolumbale wervelkolom	30%	29%	37%
bekken	39%	34%	29%
femur	11%	9%	16%
ribben	8%	9%	5%
humerus	5%	6%	4%
overige	7%	13%	9%
initiële pijnscore	6.3	6.3	6.3
overige metastasen			NS#
long	5%	4%	
lever	5%	5%	
bot (niet pijnlijk)	67%	68%	
lymfeklieren	8%	10%	
overige	15%	13%	
systemische behandeling	53%	54%	NS#
pijnmedicatie			NS#
geen	12%	13%	
fase 1 (paracetamol / NSAIDs)	39%	38%	
fase 2 (NSAIDs / Codeïne)	7%	10%	
fase 3 (opiaten)	42%	39%	
* Karnofskyscore: conditionele score, verloop van 100% (= normale situatie, geen klachten) tot 0% (=overleden) # niet signifi cant verschillend			

Patiënten ont virgen 13 wekelijkse vragenlijsten met vragen over pijn, ge bruik van pijnmedicatie, bijwerkingen en kwaliteit van leven. Daarna werden maximaal 23 maandelijks vragenlijsten ingevuld tot aan het moment van over lijden of einde van de studie. Pijn werd gemeten gebruikmakend van een 11-puntenschaal van 0 (= geen pijn) tot 10 (= ergst denkbare pijn). Een Visu eel Analoge Schaal, de Rotterdam Symptom Check List ¹⁵ en 5 EuroQol vragere⁶ werden gebruikt voor het meten van de kwaliteit van leven en bij -werkingen.

In 3 bestralingsinstituten werd een kostenanalyse verricht, gebruik makend van een kostenmodel met omrekening in kostencarriers. Kosten voor staf, apparatuur, materiaal, behuizing en overhead werden over 1997 berekend (fl .2.20 = 1Euro). Patiënten uit de 3 instituten werd gevraagd aanvullend 6 kostenvragenlijsten in te vullen, met zowel medische kosten (o.a. bestralings-behandeling, medicatie, opname in zieken- of verpleeghuis) als niet-medische kosten (o.a. reiskosten van patiënt en begeleiders, kosten voor hulp in huis-houding, gemiste arbeidsinkomsten, extra kosten i.v.m. de ziekte).

Respons werd gedefi nieerd als een afname van de pijnscore met minimaal 2 punten. Indien de pijnscore tot 0 of 1 daalde, werd dit beschouwd als een complete respons. Progressie werd gedefi nieerd als een terugkeer naar de ini tiële pijnscore of hoger. Netto pijn afname werd gedefi nieerd als het gemiddelde aantal weken dat de patiënt leeft in respons gedeeld door de gemiddelde totale overleving in weken.

Kaplan-Meier overlevingscurven en de log-rank test werden gebruikt om verschil in tijd tot respons en progressie te bepalen. Om rekening te houden met ontbrekende gegevens werden herhaalde metingen-analyses verricht. Het intention-to-treat-principe werd gehanteerd, dat wil zeggen alle gegevens van patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria werden in de analyse verwerkt, ongeacht bijzonderheden tijdens de studieperiode. Na het bekend worden van de resultaten werd een landelijke enquête verricht naar de implementatie van de trialuitkomsten.

Resultaten

Tussen de geregistreerde patiënten (N= 2913) en de gerandomiseerde patiënten (N= 1171) zijn geen verschillen in patiëntkarakteristieken (*tabel 2*). Veertien gerandomiseerde patiënten voldeden niet aan de inclusiecriteria zodat 1157 evaluable patiënten overbleven; 578 in groep A en 579 in groep B. In totaal werden 16.130 vragenlijsten ingevuld (compliance 74%), gemiddeld 14 per patiënt. Voor de analyse zijn de eerste 23 vragenlijsten gebruikt; het eerste jaar na randomisatie.

Overleving

De mediane overleving is 30 weken (fi g.1) Er is geen verschil tussen de twee behandelgroepen (p= 0.24); in groep A 28 weken, in groep B 33 weken. Tussen de verschillende primaire tumoren verschilt de mediane overleving; mammacarcinoom-patiënten 69 weken, prostaatcarcinoom-patiënten 40 weken, bronchuscarcinoom-patiënten 13 weken en overige patiënten 16 weken (p< 0.0001).

Pijn

Pijnreductie treedt vooral op in de eerste 4 tot 6 weken (fi g.2). De 95% betrouwbaarheidsintervallen overlappen aanzienlijk. In een herhaalde metingen-analyse is er geen significant verschil tussen beide groepen (p= 0.24). Mediane tijd tot respons is 3 weken in beide groepen (fi g.3). Tabel 3 toont de totale responspercentages en per tumorsoort. In totaal bereikten 753 patiënten een respons (71%) waarvan 374 patiënten een complete respons vertoonden. Tijd tot progressie werd alleen voor de responders geanalyseerd (fi g.4). Gemiddelde tijd tot progressie is 24 weken in groep A en 20 weken in groep B. Er is een duidelijk verschil tussen de verschillende primaire tumoren; mammacarcinoompatiënten hebben een langere responsduur dan prostaat-, bronchus- of overige patiënten, met een mediane tijd tot progressie van respectievelijk 36, 20, 10 en 8 weken. Progressie treedt uiteindelijk op in 49% (N= 369) van de responders. De netto pijn afname is 0.78 in groep A en 0.71 in groep B, d.w.z. dat de patiënten in groep A gemiddeld 78% van hun resterende leven in respons blijven. In groep B is dit percentage 71%.

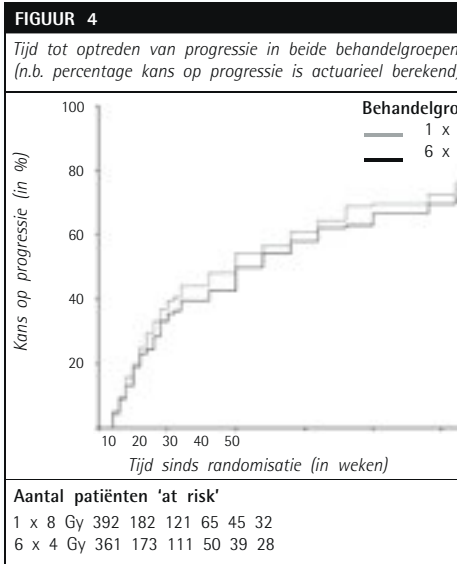
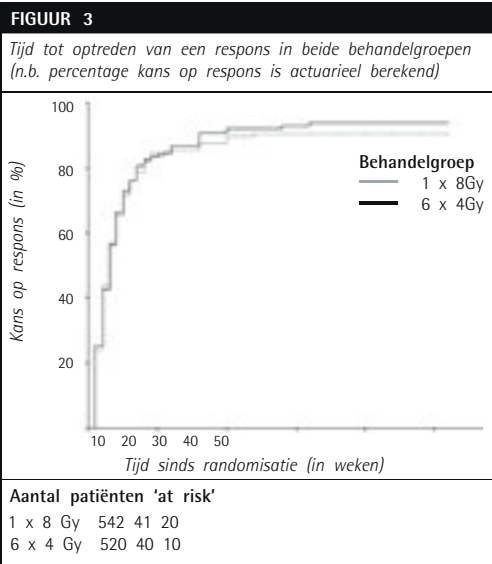
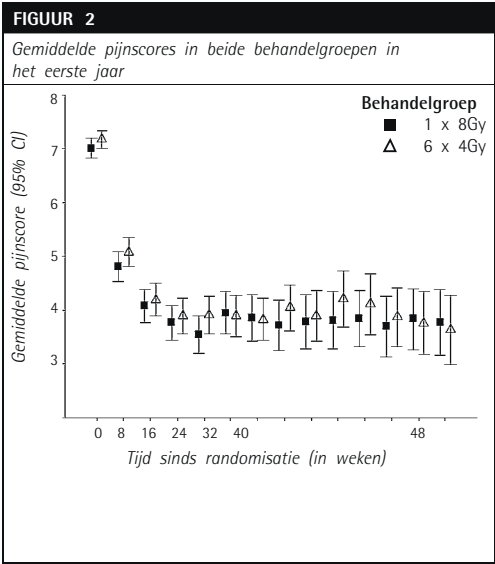
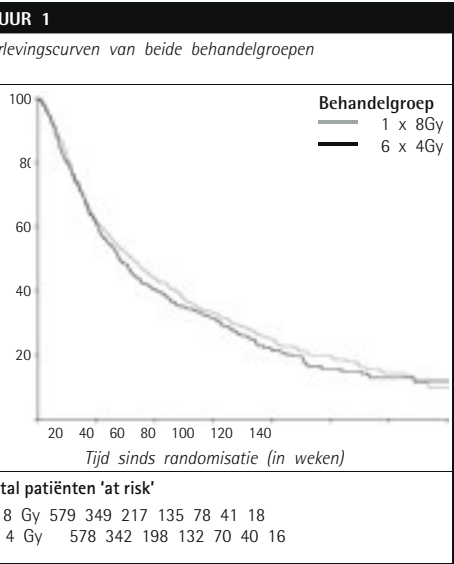
TABEL 3 PIJNRESPONS EN LATERE PROGRESSIE IN BEIDE BEHANDELGROEPEN VERDEELD NAAR TOTALE RESPONS EN PER TUMORSOORT			
	Groep A (6x 4Gy)	Groep B (1x 8Gy)	Totaal
respons			
totaal	69% (361/520)	72% (392/542)	71%
mamma	75% (152/203)	78% (169/218)	76%
prostaat	77% (96/124)	78% (95/121)	78%
long	58% (72/125)	62% (83/133)	60%
overig	60% (41/68)	64% (45/70)	62%
complete respons			
totaal	33% (175/528)	37% (199/545)	35%
mamma	39% (81/206)	49% (108/219)	44%
prostaat	44% (55/125)	38% (46/122)	41%
long	19% (24/127)	28% (37/133)	24%
overig	21% (15/70)	11% (8/71)	16%
progressie			
totaal	46% (166/361)	52% (203/392)	49%
mamma	36% (55/152)	41% (70/169)	39%
prostaat	53% (51/96)	61% (58/95)	57%
long	46% (33/72)	55% (46/83)	51%
overig	66% (27/41)	64% (29/45)	65%

TABEL 4 TOTALE MEDISCHE EN NIET MEDISCHE KOSTEN PER BEHANDELSHEMA (IN EURO)			
	(kostencarrier)	6x 4Gy	1x 8Gy
radiotherapie			
kosten per serie	(1.583)	1.583	1.583
kosten per fractie	(90,50)	543	91
kosten per gray	(7,47)	179	60
1e behandeling		2.305	1.734
herbehandeling*		148	436
niet-medische kosten		665	127
totaal		3.118	2.297
overige kosten			
medisch		2.788	1.734
niet-medisch		949	1.046
totaal		3.737	2.781
TOTAAL (in Euro)		6.855	5.078
verschil		1.777	(p= 0,0001)

* in de 1x 8Gy-groep waren 3.5 x zoveel herbehandelingen

Pijnmedicatie

Ten tijde van randomisatie gebruikte 88% van alle patiënten analgetica (tabel 2). Het verloop in medicatiegebruik gedurende het eerste jaar laat een duidelijke afname zien in het aantal patiënten dat analgetica gebruikt (niet verschillend tussen groep A en B).



Bijwerkingen

In de eerst 4 weken na randomisatie is geen verschil aantoonbaar tussen beide groepen m.b.t. het optreden van acute bijwerkingen (misselijkheid, braken, vermoeidheid, jeuk, pijnlijke huid).

Kwaliteit van leven

Ten aanzien van algemene kwaliteit van leven liet een herhaalde metingen analyse geen verschil zien tussen de twee groepen (p= 0.22).

Herbehandeling

Een tweede behandeling werd gegeven aan 147 patiënten (25%) in groep B en 41 (7%) in groep A. Een logistische regressie analyse toont dat herbehandeling afhankelijk is van de voorafgaande pijnscore (p< 0.0001), d.w.z. hoe hoger de pijnscore, hoe groter de kans op herbehandeling. Daarnaast is de kans op herbehandeling afhankelijk van het bestralingsschema wanneer pijnscore buiten beschouwing gelaten wordt (p< 0.0001). Herbehandeling vindt gemiddeld na 14 weken plaats in groep B en na 23 weken in groep A (p< 0.0001). De voorafgaande pijnscore is lager in groep B (6.82) dan in groep A (7.52).

Kostenanalyse

Aan 166 patiënten uit de 3 instituten die deelnamen aan de kostenanalyse werd gevraagd kostenvragenlijsten te retourneren. Van de mogelijk te ontvangen 996 vragenlijsten werd 78% ontvangen. Tabel 4 toont de kosten per radiotherapieschema en de overige medische en niet-medische kosten. De kosten van herbehandeling zijn meegenomen in de berekening. Er is een verschil van 1.777 Euro (p= 0.069) ten gunste van éénmalige bestraling.

Conclusie

De studie toont dat éénmalige bestraling even effectief is als meervoudige (gefractioneerde) bestraling in de behandeling van pijnlijke botmetastasen. Er zijn geen significante verschillen tussen de twee randomisatiegroepen met betrekking tot pijnrespons, overleving, het gebruik van pijnmedicatie, algemene kwaliteit van leven of bijwerkingen. Ook tussen de verschillende primaire tumoren is geen significant verschil per randomisatiegroep (tabel 3). Patiënten met een relatief langere overleving, zoals patiënten met een mammacarcinoom, hebben ook een relatief langere duur van respons (mediane tijd tot progressie 36 weken). Herbehandeling wordt vaker toegepast in de 1x 8Gy-groep (25% t.o.v. 7%). De voorafgaande pijnscore is echter lager bij éénmalig bestraalde patiënten in vergelijking met meervoudig bestraalde patiënten

(resp. 6.82 t.o.v. 7.52). Ook het aantal weken vanaf de eerste behandeling tot herbehandeling is korter (resp. 14 t.o.v. 23 weken). Een logische verklaring voor dit gegeven is dat er bij de radiotherapeut-oncoloog nog onvoldoende vertrouwen in de effectiviteit van de nieuwe behandeling bestaat, zodat al in een eerder stadium wordt overgegaan tot een tweede behandeling. Ook is na éénmalige bestraling nog voldoende ‘behandelruimte’ over. Omdat het voor de meeste patiënten tot 4 weken kan duren voordat een respons bereikt wordt (fig.3) stellen wij voor minimaal deze periode te observeren alvorens herbestraling te overwegen. Hoewel uiteindelijk 49% van de responders weer progressie van pijn ervaart, laat het percentage netto pijn afname zien dat 78% resp. 71% van het resterende leven van meervoudig resp. éénmalig bestraalde patiënten in respons wordt doorgebracht.

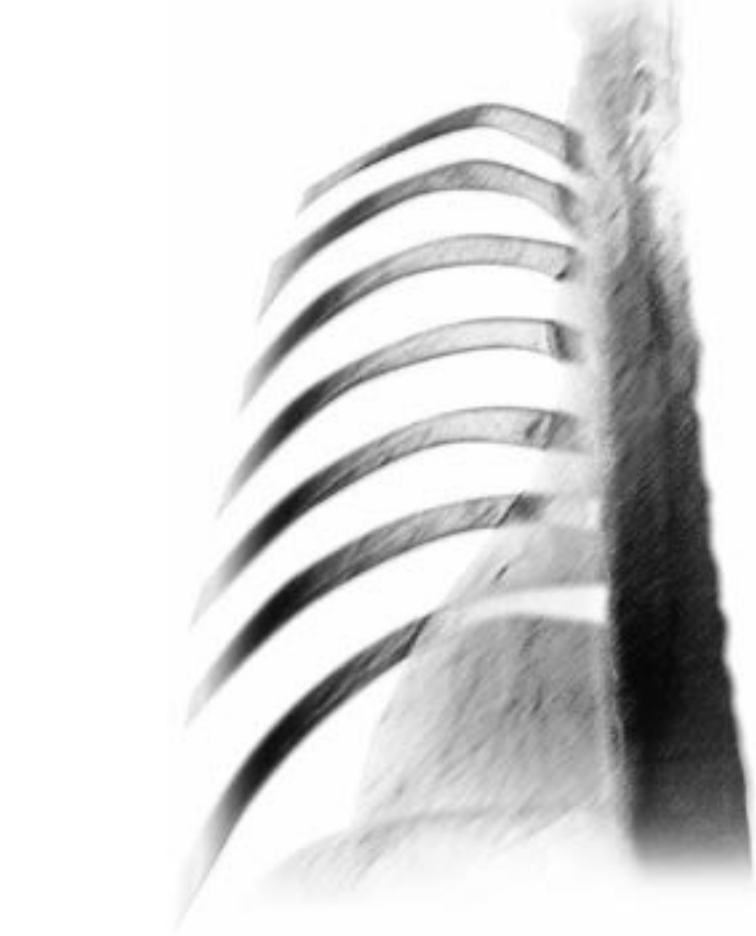
In de keuze tussen twee behandelingen met een gelijke effectiviteit is éénmalige bestraling voor patiënten met een beperkte levensverwachting een prettiger behandeling om te ondergaan dan meervoudige bestraling. De totale duur is minstens een week korter, en vermoeiende en vaak pijnlijke ritten naar het ziekenhuis worden de patiënt bespaard.

Het verschil in totale medische en overige kosten van 1.777 Euro ten faveure van éénmalige bestraling is opvallend. Vanuit een economisch oogpunt echter is voornamelijk winst in het vrijkomen van capaciteit een groot voordeel van éénmalige bestraling. Gezien de huidige zorgelijke wachtlijst- en capaciteitsproblematiek in de radiotherapie is een even effectieve, maar patiëntvriendelijkere en kortere behandeling te prefereren. In november 2000 is het ‘Masterplan Radiotherapie- Het tekort; ook uw zorg’ door de Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie (NVRO) aan de minister van WVC aangeboden.¹⁷ Hierin worden de groeiende tekorten aan menskracht en faciliteiten binnen de radiotherapie kenbaar gemaakt. Naast uitbreiding van capaciteit zal een verandering in werkwijze, die op basis van wetenschappelijk onderzoek is te onderbouwen, eveneens helpen het capaciteitsprobleem te verkleinen. Deze studie is hiervan een goed voorbeeld. Verdere analyses zijn momenteel in gang.

Wij concluderen dat éénmalige bestraling in de behandeling van pijnlijke botmetastasen even effectief is als meervoudige bestraling, mits rekening gehouden wordt met een grotere kans op herbehandeling. Zowel voor de patiënt als de bestralingsafdeling strekt éénmalige bestraling tot voordeel. Uit de landelijke enquête blijkt dat éénmalige bestraling (bijna) overal in Nederland intussen de standaardbehandeling is geworden.

Referenties

1. Galasko C. S. Incidence of skeletal metastases. *J Nucl Med* 1977;18:94-5.
2. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;12 Suppl 1: S9-10.
3. Stoll BA. Natural history, prognosis and staging of bone metastases. *Parbhoo S. Raven Press* 1983.
4. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 1999;52:111-21.
5. Cole D. J. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1:59-62.
6. Gaze M. N., Kelly C. G., Kerr G. R., Cull A., Cowie V. J., Gregor A., et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997;45:109-16.
7. Nielsen O. S., Bentzen S. M., Sandberg E., Gadeberg C. C., Timothy A. R. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-40.
8. Niewald M., Tkocz H. J., Abel U., Scheib T., Walter K., Nieder C., et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1085-9.
9. Price P., Hoskin P. J., Easton D., Austin D., Palmer S. G., Yarnold J. R. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6:247-55.
10. Rasmussen B., Vejborg I., Jensen A. B., Andersson M., Banning A. M., Hoffmann T., et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995;34:179-84.
11. Roos D. E. Continuing reluctance to use single fractions of radiotherapy for metastatic bone pain: an Australian and New Zealand practice survey and literature review. *Radiother Oncol* 2000;56:315-22.
12. Tong D., Gillick L., Hendrickson F. R. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-9.
13. Ratanatharathorn V., Powers W. E., Moss W. T., Perez C. A. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1-18.
14. Blitzer P. H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55:1468-72.
15. de Haes H., Olschewski M., Fayes P et al. Measuring the quality of life of cancer patients with the Rotterdam Symptom Checklist (RSCL). *a manual, Northern Centre for Healthcare Research* 1996;
16. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy* 1990;16:199-208.
17. Nederlandse Vereniging van Radiotherapie en Oncologie (Tijlstra Gudde). Masterplan Radiotherapie--Het kort: ook uw zorg. 2000;



4

Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment

Yvette M. van der Linden, Judith J. Lok, Elsbeth Steenland, Hendrik Martijn, Hans van Houwelingen, Corrie A.M. Marijnen, Jan Willem H. Leer for the Dutch Bone Metastasis Study Group